

**Perflubron™ 60% als Supplement zur Volumentherapie
im hämorrhagischen Schock:
Effekte auf Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung**

Christoph J. Wojtczyk



München 2005

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Ludwig-Maximilians-Universität München
ehemaliger Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. mult. K. F. W. Meßmer
jetziger kommissarischer Direktor Prof. Dr. U. Pohl

**PerflubronTM 60% als Supplement zur Volumentherapie
im hämorrhagischen Schock:
Effekte auf Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung**

Eine experimentelle Studie am splenektomierten, narkotisierten Hund.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph J. Wojtczyk
aus Cosel
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. K. F. W. Meßmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schad

Prof. Dr. B. F. Becker

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter:

Dr. G. I. Kemming

Dekan:

Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

10.11.2005

Meinen Eltern

Willi und Monika Wojczyk

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	9
1.1 Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks	9
1.2 Initialtherapie des hämorrhagischen Schocks	13
1.2.1 Ischämie-/Reperfusionsschaden	14
1.2.2 Aggressive Volumentherapie	16
1.2.3 Hypotensive Resuscitation	17
1.2.4 Small-volume Resuscitation.....	18
1.2.5 Infusionslösungen.....	18
1.3 Sauerstoffgehalt und Sauerstofftransport.....	19
1.4 Sauerstoffträger	24
1.4.1 Hemoglobin Based Oxygen Carrier (HBOC)	24
1.4.2 Perfluorokarbone (PFC)	25
1.4.2.1 Liquid-Ventilation	25
1.4.2.2 Intravaskuläre Applikation	26
1.4.2.3 Charakteristische Eigenschaften	27
1.4.2.4 Perflubron™ 60%.....	30
1.5 Fragestellung	32
2 Methodik.....	33
2.1 Tiere	33
2.2 Modell des splenektomierten Beagles.....	33
2.3 Schockmodell.....	34
2.4 Anästhesie	37
2.4.1 Prämedikation.....	37
2.4.2 Narkoseeinleitung.....	37
2.4.3 Narkosefortführung	38
2.5 Chirurgische Präparation.....	39
2.6 Versuchsprotokoll	40
2.7 Messparameter	43
2.8 Messverfahren	45
2.8.1 ICG-Indikator-Verdünnungsmethode	45

2.8.2 Hämodynamik.....	47
2.8.3 Sauerstofftransport.....	47
2.8.3.1 Arterielle und gemischtvenöse Blutproben.....	47
2.8.3.2 Abgeleitete Größen	48
2.8.3.3 Fluoreszierende Mikrosphären.....	51
2.8.4 Gewebeoxygenierung	54
2.8.4.1 Metabolischer Monitor.....	54
2.8.4.2 Abgeleitete Größen	56
2.8.4.3 MDO-Elektrode.....	58
2.8.4.4 Tonometrie	64
2.9 Statistik	65
3 Ergebnisse	66
3.1 Modellauswertung	66
3.2 Hämodynamik	73
3.3 Globaler Sauerstofftransport.....	76
3.4 Globale Gewebeoxygenierung	82
3.5 Regionaler intestinal-mukosaler Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung	90
3.6 Überlebenszeit	98
4 Diskussion.....	99
4.1 Hauptergebnisse.....	99
4.2 Diskussion der Methodik.....	100
4.2.1 Tierexperimentelles Modell.....	100
4.2.1.1 Auswahl der Spezies	100
4.2.1.2 Modell des splenektomierten Beagles.....	100
4.2.1.3 Haemobartonella canis	101
4.2.1.4 Anästhesie	104
4.2.1.5 Schockmodell.....	105
4.2.2 Perfluorokarbonate.....	111
4.2.2.1 Entwicklungsgeschichte	111
4.2.2.2 Physikochemische Eigenschaften	112
4.2.2.3 Biologische Eigenschaften und Pharmakokinetik.....	113
4.2.3 Messverfahren.....	117
4.2.3.1 ICG-Indikator-Verdünnungsmethode	117
4.2.3.2 Fluoreszierende Mikrosphären.....	118

4.2.3.3 Metabolischer Monitor	120
4.2.3.4 MDO-Elektrode	120
4.2.3.5 Tonometrie.....	122
4.2.3.6 Perflubron TM 60% - Konzentration	123
4.3 Diskussion der Ergebnisse	124
4.3.1 Hämodynamik	125
4.3.2 Globaler Sauerstofftransport	126
4.3.3 Globale Gewebeoxygenierung	133
4.3.4 Dünndarmperfusion und mukosaler Blutfluß	137
4.3.5 Regionaler intestinal-mukosaler Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung	142
4.3.6 Überlebenszeit	145
5 Zusammenfassung	147
6 Literaturverzeichnis	149
7 Lebenslauf.....	179
8 Danksagung	180

1 Einleitung

Jährlich sterben in Deutschland ca. 23000 Menschen an den Folgen äußerer Gewalteinwirkung, davon allein in Bayern etwa 3000. In der Altersgruppe von 15 bis 40 Jahren stellt das Trauma die häufigste Todesursache dar [2;3].

Abhängig vom jeweiligen Verletzungsmuster und dem Zeitverlauf nach der Traumaeinwirkung lässt sich die Mortalität der Traumaopfer in drei Gruppen einteilen:

Die erste Gruppe der Unfallopfer stirbt an unmittelbar tödlichen Verletzungen, wie Verletzung von ZNS, Aorta oder Herz. Eine zweite Gruppe der Opfer erliegt innerhalb von Stunden hauptsächlich Verletzungen, die einen hämorrhagischen Schock auslösen. Hierzu zählen beispielsweise Hämatothorax, Abdominaltrauma oder Röhrenknochenfrakturen mit starkem inneren oder äußeren Blutverlust. Eine dritte Gruppe von Traumaopfern kann schließlich noch nach Wochen an den Schockfolgen, dem multiplen Organversagen oder der Sepsis, sterben [9;35;307].

Die Letalität der ersten Gruppe kann durch medizinische Interventionen in der Regel nicht beeinflusst werden. Eine optimierte Schocktherapie könnte aber die Letalität der zweiten und dritten Gruppe reduzieren [139;212;307;308]. Für eine Therapieverbesserung ist die genaue Kenntnis der pathophysiologischen Veränderungen im hämorrhagischen Schock wichtig.

1.1 Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks

Auslösender Faktor des hämorrhagischen Schocks ist ein akuter Blutverlust, der zu Veränderungen von Makrohämodynamik und Mikrozirkulation führt (siehe Abb. 1). Durch Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens und des venösen Rückstromes zum Herzen sinken infolge des verminderten Füllungsdruckes das linksventrikuläre Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen. Der Organismus reagiert mit einer sympathoadrenergen Gegenregulation, um Herz- und Gehirndurchblutung aufrechtzuerhalten [44]. Diese umfasst nach Freisetzung von Katecholaminen eine

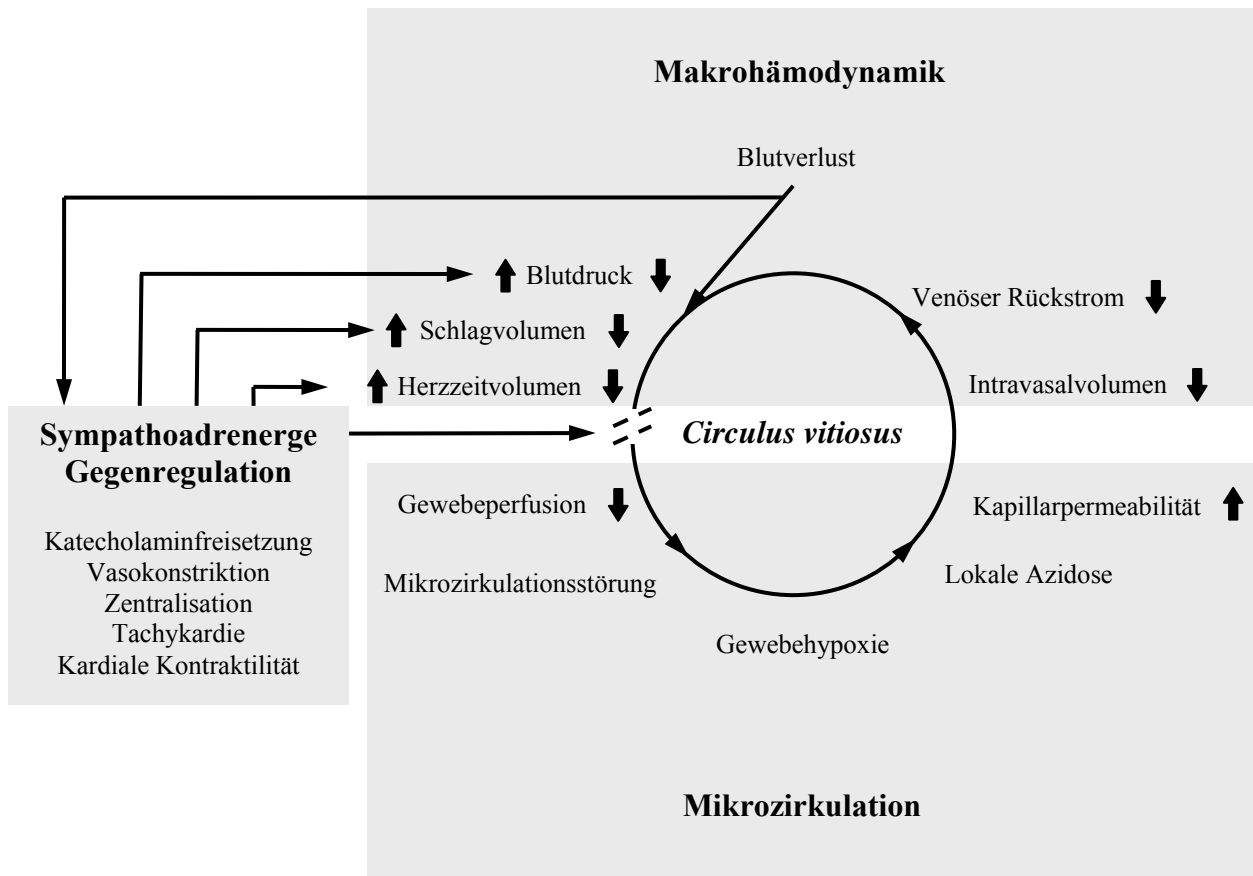


Abb.1: Auswirkungen des hämorrhagischen Schocks auf Makrohämodynamik und Mikrozirkulation. Infolge Blutverlust Absinken von Blutdruck, linksventrikulärem Schlagvolumen und Herzzeitvolumen. Kompensationsversuch mittels sympathoadrenerger Gegenregulation. Durch weiteren Blutverlust und Erschöpfung der Gegenmechanismen Absinken der Gewebeperfusion, Mikrozykulationsstörung und Gewebhypoxie. Folge ist die Eskalation und Irreversibilität des Schockzustandes.

Schockphase	Pathophysiologie	Klinische Symptome
I. Leichter Schock (20% Blutverlust)	Verminderte Perfusion peripherer Organe (Haut, Fettgewebe, Muskulatur, Knochen). Normaler arterieller pH.	Kühle, blasse, feuchte Haut, orthostatische Hypotonie und Tachykardie, kollabierte Venen, konzentrierter Urin.
II. Mäßiger Schock (20-40% Blutverlust)	Verminderte Perfusion zentraler Organe (Leber, Darm, Nieren). Metabolische Azidose.	Durstgefühl, variable Hypotension und Tachykardie im Liegen, Oligurie oder Anurie.
III. Schwerer Schock (> 40% Blutverlust)	Verminderte Perfusion von Herz und Gehirn. Schwere metabolische Azidose. Respiratorische Azidose möglich.	Agitiertheit, bzw. Bewusstseinsstörung (Koma), manifeste Hypotonie und Tachykardie im Liegen, schnelle und tiefe Atmung.

Tab.1: Klinische Einteilung des Schocks [220].

α -adrenerge Vasokonstriktion mit Kreislaufzentralisation und Umverteilung des Blutvolumens, eine Tachykardie und eine Steigerung der myokardialen Kontraktilität. Das Herzzeitvolumen kann durch diese Mechanismen zunächst konstant gehalten werden. Abhängig von der Größe des Blutverlustes werden klinisch drei Schockphasen unterschieden, die zu typischen Symptomen führen (siehe Tab.1).

Übersteigt der Blutverlust einen kritischen Wert, so erschöpft sich die Gegenregulation. Infolge der Tachykardie verkürzen sich die Diastolenzeit und die kardiale Perfusionszeit. Mit der weiteren Abnahme des diastolischen Aortendruckes sinkt der kardiale Perfusionsdruck. Ab einem bestimmten Punkt führt dies zu einer myokardialen Minderversorgung und einer subendokardialen Ischämie. Die Folge ist ein Absinken des Herzzeitvolumens und eine Dekompensation des Schocks [109;117;261].

Durch die drastische Reduktion der peripheren Gewebedurchblutung entwickelt sich infolge der schockspezifischen Mikrozirkulationsstörung [201;203;205;207;208;297] eine Gewebhypoxie. Mit der Umstellung auf anaeroben Stoffwechsel akkumulieren bei blockierter Mikrozirkulation lokal saure Metabolite, wie Laktat und Pyruvat, die eine lokale Azidose bewirken. Diese Veränderungen in den peripheren Geweben führen zu einer Beeinträchtigung der Gefäßregulation im Sinne der sogenannten „schockspezifischen Vasomotion“: Bei anhaltender Konstriktion der postkapillären Venen kommt es zu einer Dilatation der präkapillären Sphinkter. Dadurch wird der Filtrationsdruck erhöht, was bei ansteigender Kapillarpermeabilität einen Flüssigkeitsverlust in den Extravasalraum zur Folge hat (siehe Abb. 2). Dies bewirkt eine weitere Abnahme des Intra-vasalvolumens und des venösen Rückstromes - der Circulus vitiosus schließt sich und führt zu einer fortschreitenden Dekompensation des Schockzustandes (siehe Abb. 1). Auf dem Boden einer hypoxischen Zellschädigung kann im protrahierten Schock eine kapilläre Endothelzellschwellung entstehen [169;170;193-196]. Infolge der kapillären Lumeneinengung, einer verminderten Fließgeschwindigkeit des Blutes und einer Mikrothrombenbildung wird die Mikrozirkulation weiter beeinträchtigt, wodurch die Reperfusion verhindert werden kann („no reflow“). Ein

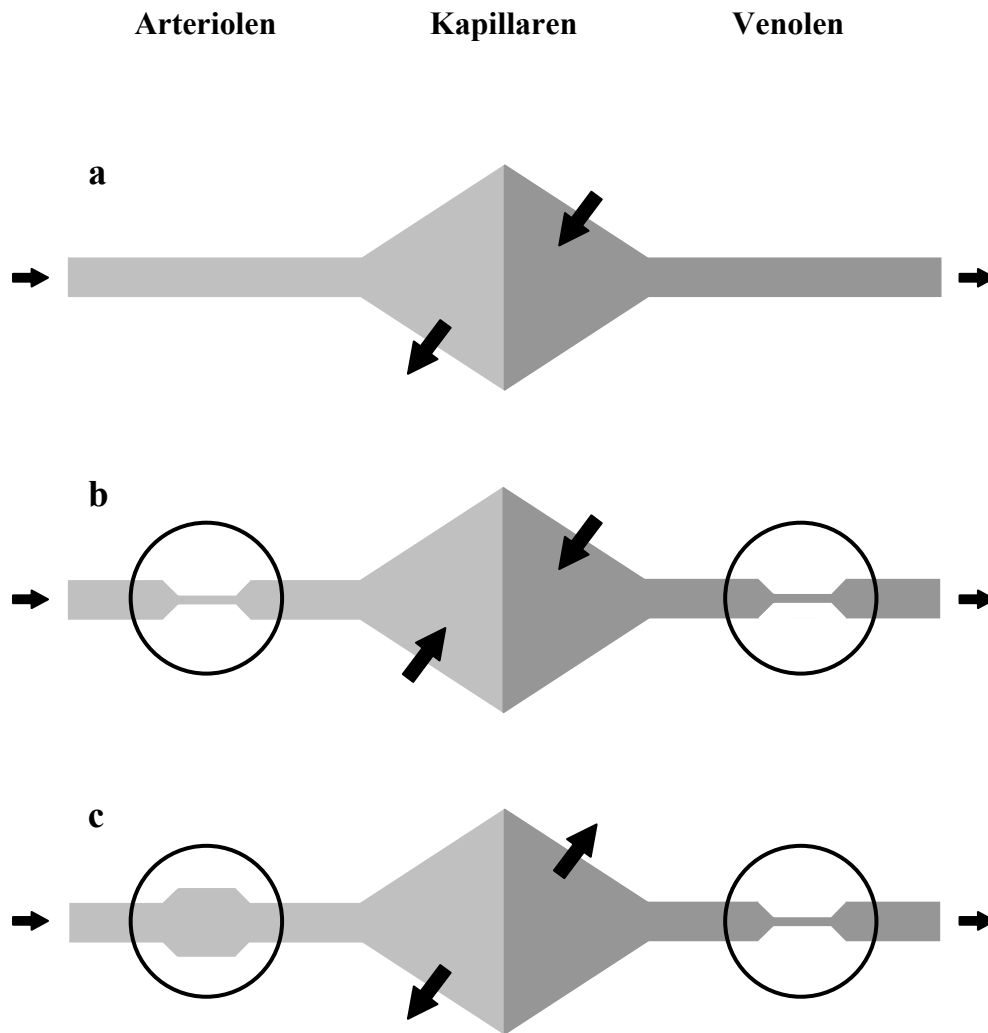


Abb. 2: Schockspezifische Vasomotion.

a. Normale Endstrombahn.

b. Endstrombahn in der Phase der prä- und postkapillären Vasokonstriktion.

c. Endstrombahn bei präkapillärer Dilatation und persistierender postkapillärer Konstriktion [201].

reversibler Schock kann somit in einen irreversiblen Schock übergehen und zu einer Fülle von Funktionsstörungen verschiedener Organe führen [38;89;206;263].

Die pathophysiologischen Veränderungen der Gewebe im Schock werden infolge von sinkender Herzleistung, Hypotension und abnehmendem Perfusionsdruck durch eine lokale periphere oder globale Ischämie verursacht (siehe Abb. 3). Einige Aspekte wurden bereits oben beschrieben.

Weitreichende Folgen für die Zellfunktion hat die Umstellung auf einen anaeroben Stoffwechsel mit sinkender ATP-Produktion [273]. Erwiesen ist, daß in der Ischämie durch ATP-Mangel das

Ischämie

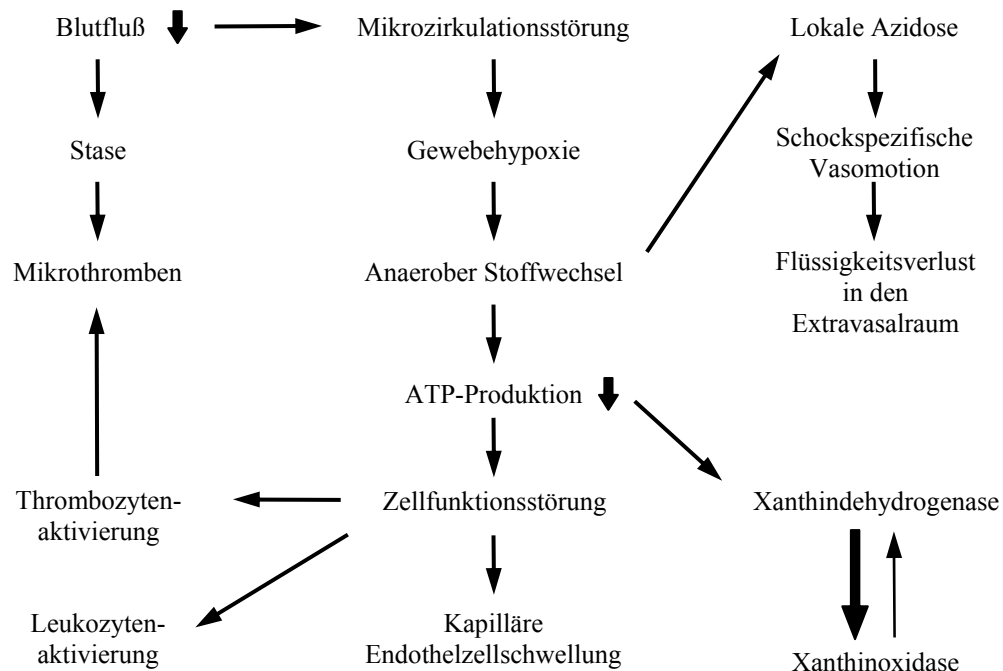


Abb. 3: Pathophysiologische Kaskade in der Ischämie.

Gleichgewicht im Xanthindehydrogenase / Xanthinoxidase-Enzymsystem hin zur Xanthinoxidase verschoben wird [101]. Bei der Gewebereperfusion kann dies durch die Folgereaktionen weitere Zellschäden bewirken (siehe 1.2.1). Infolge der sinkenden ATP-Produktion können zudem Störungen in der Zellfunktion über eine Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine zu einer weiteren Leuko- und Thrombozytenaktivierung mit der Gefahr einer Mikrothrombenbildung und einer entzündlichen Reaktion führen.

1.2 Initialtherapie des hämorrhagischen Schocks

Der Auslöser eines hämorrhagischen Schocks ist eine Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens, meist verursacht durch ein Trauma. Die Erstversorgung am Unfallort besteht aus Bergung des Opfers sowie Stabilisierung der Vitalparameter Atmung und Kreislauffunktion. Weiterhin können eine adäquate Lagerung des Patienten, die Schienung von begleitenden

Frakturen, sowie das Anbringen von Wundverbänden und eine Analgesierung erforderlich sein. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung wird die Indikation zur Intubation und mechanischen Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen großzügig gestellt. Für die Stabilisierung der Kreislauffunktion stellt eine adäquate Volumentherapie den Eckpfeiler dar.

1.2.1 Ischämie-/Reperfusionsschaden

Ischämische Zell- und Gewebeschäden können vom Organismus für einen gewissen Zeitraum toleriert werden und sind voll reversibel, wenn eine rechtzeitige Reperfusion stattfindet. Nach einer längeren Ischämie kann eine Normalisierung der Gewebedurchblutung jedoch zu einem sogenannten Reperfusionsschaden führen [5;18]. Die durch dieses Phänomen hervorgerufenen Schäden können sogar größer ausfallen als die ischämiebedingten Schäden (siehe Abb. 4). Neben einer Ausschwemmung von sauren Metaboliten, toxischen Stoffen und inflammatorischen Zytokinen in den systemischen Kreislauf kommt der Reperfusionsschaden vornehmlich durch die Entstehung von Sauerstoffradikalen und reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Perfusion mit sauerstoffreichem Blut zustande [100;101;197;262;265;272]. Gefördert wird die Entstehung reaktiver Sauerstoffmetabolite durch die während der Ischämiezeit angereicherte Xanthinoxidase, deren Konzentration in der intestinalen Mukosa besonders hoch ist. Einen wichtigen Beitrag zur Produktion der reaktiven Sauerstoffmetabolite leisten aktivierte Leukozyten, vor allem neutrophile Makrophagen mithilfe der Myeloperoxidase. Körper eigene Scavengersysteme werden dadurch überfordert. Sauerstoffradikale und reaktive Sauerstoffmetaboliten bewirken einerseits durch Lipidperoxidation Schäden von Parenchym- und Endothelzellen, andererseits eine Ausschüttung inflammatorischer Zytokine. In der Folge kommt es zu einer weiteren Leuko- und Thrombozytenaktivierung, Kapillarschäden, Mikrothrombenbildung und einem interstitiellen Ödem. Eine Reperfusion kann dadurch behindert oder vollkommen unmöglich sein („slow“ oder „no reflow“). Verstärkt werden diese negativen Effekte noch dadurch, daß das von den Endothelzellen produzierte, vasodilatierend wirkende NO durch Sauerstoffradikale

Ischämie

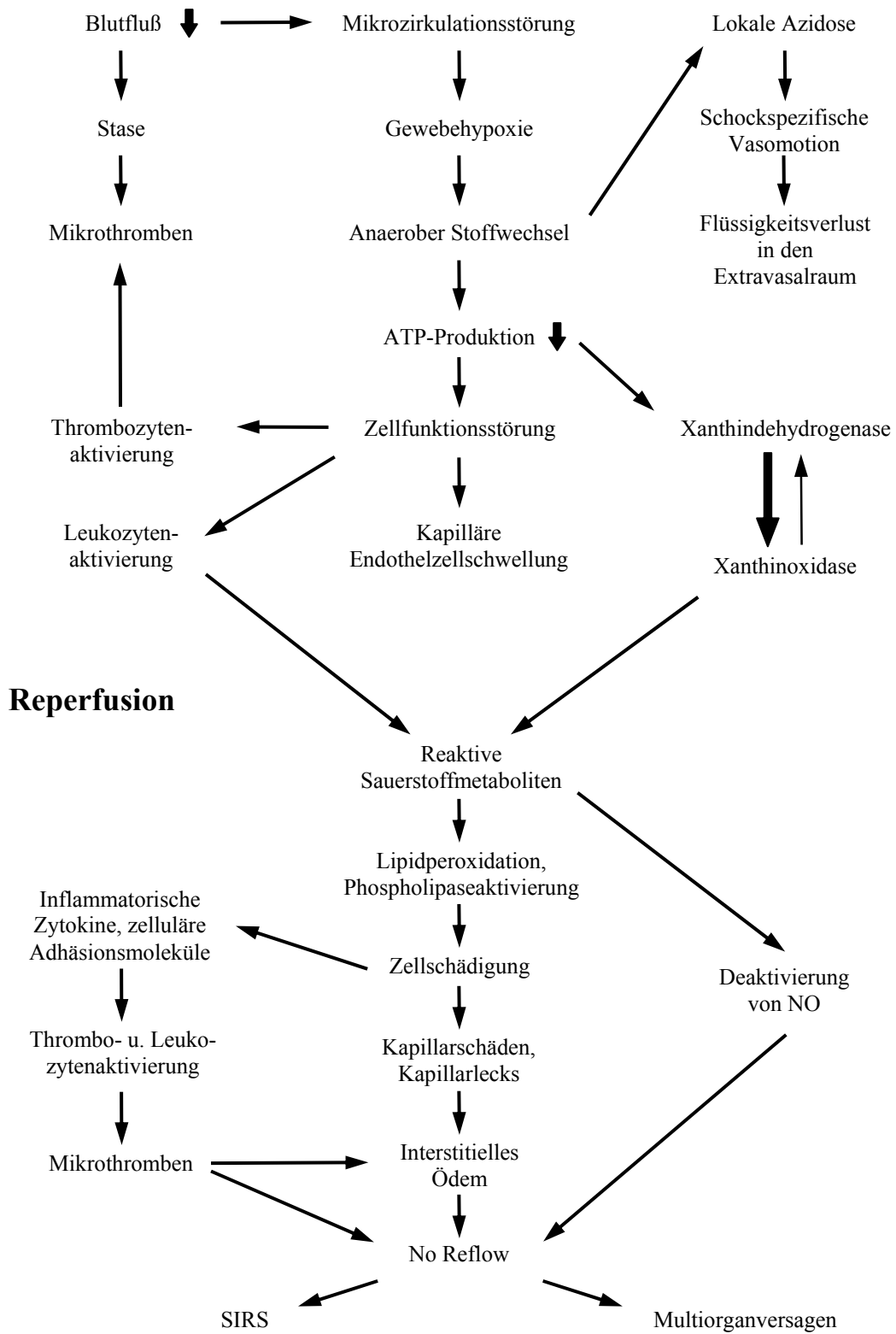


Abb. 4: Pathophysiologie des Ischämie-/Reperfusionsschadens.

deaktiviert wird. Diese Kaskade kann schließlich in ein SIRS oder ein multiples Organversagen münden [5]. Um für den Patienten im Schock einerseits die ischämiebedingten Schäden, andererseits den Reperfusionsschaden möglichst gering zu halten, ist eine Unterbrechung des Circulus vitiosus durch eine baldige Wiederherstellung einer suffizienten kardiovaskulären Funktion, der Mikrozirkulation und der Gewebeoxygenierung notwendig. Eine frühe und adäquate Volumentherapie ist deshalb essentiell. Bei der Primärtherapie des hämorrhagischen Schocks werden drei unterschiedliche Regime, die aggressive Volumentherapie (siehe 1.2.2), die Hypotensive Resuscitation (siehe 1.2.3) und die Small-volume Resuscitation (siehe 1.2.4) unterschieden.

1.2.2 Aggressive Volumentherapie

Erste Arbeiten zur Behandlung des hämorrhagischen Schocks durch Infusion zellfreier Lösungen finden sich zur Zeit des 1. Weltkrieges [33;235]. Heutzutage besitzt die aggressive Volumentherapie einen zentralen Stellenwert: durch zügige Infusion großer Volumina soll das zirkulierende Intravascularvolumen rasch wiederhergestellt und somit die Herz-/Kreislauffunktion sowie die Gewebepfusion normalisiert werden. Das Therapiekonzept beruht auf tierexperimentellen Studien am Modell des kontrollierten hämorrhagischen Schocks, in welchen der Schock zu einem hohen Prozentsatz reversibel war, nachdem das entzogene Blutvolumen durch schnelle Infusion der zwei- bis dreifachen Menge an isotonischen Kristalloiden ersetzt worden war [63;304]. In der Praxis ist die aggressive Volumentherapie zweifelsfrei in Fällen indiziert, bei welchen bereits prähospital eine schnelle, sichere Blutstillung erreicht werden kann, beispielsweise bei isolierter Extremitätenverletzung.

Bei Traumata mit unkontrollierter Blutung, zum Beispiel aufgrund Verletzung großer zentraler Gefäße oder parenchymaler Organe, ist die aggressive Volumentherapie jedoch umstritten [249]. Zur Kritik trugen zwei klassische Studien von Bickell et al. wesentlich bei: In einer tierexperimentellen Studie, in welcher ein unkontrollierter hämorrhagischer Schock durch eine isolierte Aortenverletzung herbeigeführt wurde, zeigte sich, daß die aggressive Volumentherapie infolge

eines zu hohen arteriellen Blutdruckes, der dilutionsbedingten rheologischen Veränderungen und der verminderten Blutviskosität zu einer verstärkten Blutung mit höherer Letalität im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe führen kann [16]. Später führten Bickell et al. in Houston vor dem Hintergrund eines modernen Rettungswesens und gut ausgebauter Traumazentren mit kurzen Transportzeiten eine klinische Studie an Traumaopfern durch, bei welchen penetrierende Rumpferletzungen und ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg vorlagen [17]. Bei Patienten der ersten Gruppe wurde bereits prähospital die Volumentherapie mit Ringer-Lösung begonnen, in der zweiten Gruppe wurde erst nach Eintreffen im Operationssaal und chirurgischer Blutstillung die Volumentherapie eingeleitet. Aufgrund des geringeren Blutverlustes waren in der zweiten Gruppe die Überlebensrate höher und die Krankenhausverweildauer kürzer. Die methodische Schwäche lag in der Auswahl hauptsächlich junger Patienten mit ausschließlich penetrierenden Rumpferletzungen. Die Ergebnisse sind daher nicht auf Patienten mit stumpfem Trauma, ältere Patienten, sowie Patienten mit begleitendem Schädel-Hirn-Trauma oder kardiovaskulären Erkrankungen übertragbar [168;249]. Andere Studien zeigten, daß ältere Patienten eine Hypotension wesentlich schlechter tolerieren als junge Patienten [303], und daß bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma die Morbidität und Mortalität mit zunehmendem Grad der Hypotension ansteigt [41]. Nach der aktuellen Datenlage ist bei diesen Patienten also eine aggressive Volumenzufuhr indiziert. Eine Stabilisierung durch Volumengabe wird ebenfalls bei eingeklemmten Verletzten und in ländlichen Regionen wegen der langen Transportzeiten erforderlich sein.

1.2.3 Hypotensive Resuscitation

Nach dem Konzept der „Hypotensive Resuscitation“ wird prähospital durch eingeschränkte Infusionsmengen ein vom Organismus ohne hypoxischen Schaden tolerierbarer, systolischer Blutdruck von ca. 80-90 mmHg aufrechterhalten, um den Blutverlust zu minimieren [168;292]. Dieses Regime beruht auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien, in welchen ein unkontrollier-

ter hämorrhagischer Schock durch Extremitätenamputation [34], Aortotomie [28;163;294] oder schwere Milzverletzung [165] induziert wurde. In der Praxis scheint die Hypotensive Resuscitation bei jungen Traumaopfern mit penetrierenden Verletzungen, aber auch stumpfem Trauma ohne begleitende Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, sowie Patienten ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen indiziert zu sein [168].

1.2.4 Small-volume Resuscitation

An dem Konzept der „Small-volume Resuscitation“ wird seit mehreren Jahrzehnten gearbeitet, nachdem in tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen die eindrucksvollen makro- und mikrozirkulatorischen Wirkungen von hyperosmolaren und hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen beobachtet worden waren [58;202;204;318]. Das Wirkprinzip beruht auf dem steilen Anstieg der Plasmaosmolalität nach Bolusinjektion relativ geringer Mengen hypertoner Lösungen. Entlang der transmembranösen osmotischen Druckdifferenz strömt Flüssigkeit rapide aus dem Extravasalraum und dem zellulären Kompartiment nach intravasal [166;167]. Die umverteilte Flüssigkeitsmenge ist etwa drei- bis viermal größer als die Infusionsmenge. Insbesondere werden die schockspezifischen mikrozirkulatorischen Veränderungen beeinflusst, da der rasche Flüssigkeitseinstrom nach intravasal zuerst aus mikrovaskulären Endothelzellen und Erythrozyten erfolgt und in kapillären Bereichen mit Endothelzellschwellung am ausgeprägtesten ist [52;191;192]. Hinsichtlich Effizienz und Praktikabilität scheint das Konzept der Small-volume Resuscitation bei der Primärtherapie des hämorrhagischen Schocks sehr vielversprechend zu sein.

1.2.5 Infusionslösungen

Eine Übersicht der Infusionslösungen gibt Tab. 2. Für die aggressive Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks sind isotone Kristalloide und künstliche Kolloide weit verbreitet (siehe 1.2.2) [142]. Da Kolloide eine längere intravasale Verweildauer besitzen als Kristalloide,

bewirken sie einen größeren und länger anhaltenden Volumeneffekt [285]. Sie werden daher bei der Volumentherapie vorrangig verwendet. Hyperosmolare und hyperosmolar-hyperonkotische Lösungen (Rescue-Flow[®], HyperHaes[®]) kommen bei der Small-volume Resuscitation zum Einsatz (siehe 1.2.4).

Kristalloide	Kaliumfreie Elektrolytlösungen	0,9% NaCl
	Vollelektrolytlösungen	Ringer / Ringer-Lactat
Künstliche Kolloide	Dextrane	10% Dx 40 / 6% Dx 60 / 6% Dx 70
	Gelatine u. -derivate	4% Gelatine 30
	Stärkederivate	6% Haes 70000 / 6% Haes 130000 / 3% Haes 200000 / 6% Haes 200000 / 10% Haes 200000 / 6% Haes 450000
Hyperosmolare Lösungen	Kaliumfreie Elektrolytlösungen	5,85% NaCl / 10% NaCl
Hyperosmolare / Hyperonkotische Lösungen	Dextrane	RescueFlow [®] (7,5% NaCl + 6% Dx 70)
	Stärkederivate	HyperHaes [®] (7,2% NaCl + 6% Haes 200000)

Tab. 2: Infusionslösungen für die Primärtherapie des hämorrhagischen Schocks.

1.3 Sauerstoffgehalt und Sauerstofftransport

Durch den Volumenersatz mit zellfreien Infusionslösungen wird die Blutzusammensetzung im Sinne einer Hämodilution verändert. Dies hat Auswirkungen auf den Hämatokrit (Hkt) und den arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) (siehe Abb. 5).

Unter Normalbedingungen beträgt der Hkt ca. 45%. Ein akuter Blutverlust betrifft das Erythrozyten- und Plasmavolumen zu gleichen Teilen, wodurch der Hkt im Schock zunächst konstant bleibt. Durch die Volumentherapie wird zwar das Blutvolumen wiederhergestellt, es wird jedoch ausschließlich der Plasmaanteil vergrößert. Die Erythrozytenmasse bleibt unverändert und folg-

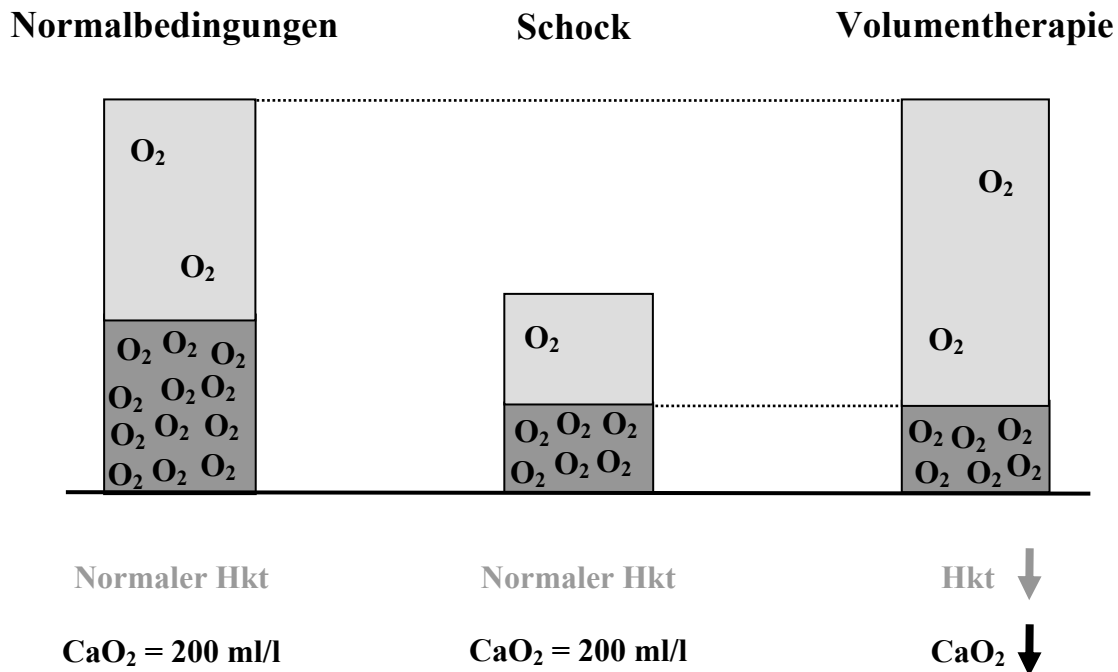


Abb. 5: Erythrozytenanteil (dunkelgrau), Plasmaanteil (hellgrau), Hämato-krit (Hkt) und arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2) unter Normalbedingungen, im hämorrhagischen Schock und nach Volumentherapie.

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \cdot \text{SaO}_2 \cdot 1,34) + (0,003 \cdot \text{PaO}_2)$$

$$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \cdot \text{HZV}$$

$$\text{VO}_2 = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \cdot \text{HZV}$$

Abb. 6: Formeln zur Berechnung von arteriellem Sauerstoffgehalt (CaO_2), Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2). Hb = Hämoglobinkonzentration [g/dl]; SaO_2 = Arterielle Sauerstoffsättigung; 1,34 = Sauerstoffbindungskapazität von Hämoglobin [ml/g]; 0,003 = Sauerstofflöslichkeit im Plasma [ml/l · mmHg]; PaO_2 = Sauerstoffpartialdruck [mmHg]; HZV = Herzzeitvolumen [l/min]; CvO_2 = Gemischtvenöser Sauerstoffgehalt [ml/l] [189].

lich fällt der Hkt. Die Volumentherapie führt also zu einer Verdünnungsanämie.

Der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2) (siehe Abb. 6) ist die Menge Sauerstoff pro Volumeneinheit Blut. Sein Normalwert beträgt bei Raumlufatmung ca. 200 ml/l. Nahezu der gesamte Sauerstoff ist in den Erythrozyten an das Hämoglobin gebunden, während im Plasma nur ca. 3% des Sauerstoffs physikalisch gelöst sind. Wie oben beschrieben, bleibt bei einem traumatischen

Blutverlust der Hkt zunächst konstant, gleiches gilt für den arteriellen Sauerstoffgehalt. Durch die Volumentherapie wird zwar das intravasale Volumen wiederhergestellt, mit abnehmender Erythrozytenmenge pro Volumeneinheit Blut sinkt aber auch der arterielle Sauerstoffgehalt.

Das Sauerstoffangebot (DO_2) ist die Menge Sauerstoff, die im arteriellen Blut pro Zeiteinheit transportiert wird. Es errechnet sich als Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und arteriellem Sauerstoffgehalt (CaO_2).

Um ein konstantes Sauerstoffangebot bei sinkendem arteriellen Sauerstoffgehalt aufrechtzuerhalten, erfolgt die physiologische Kompensation einer normovolämischen Hämodilution über einen Anstieg des Herzzeitvolumens. Die Sauerstoffversorgung der Gewebe kann so über einen großen Hämatokritbereich gesichert werden. Einen wichtigen Beitrag zur Erhöhung des Herzzeitvolumens leistet die Abnahme der Blutviskosität des Blutes infolge der Hämodilution [211].

Trotz Abnahme der Blutviskosität erfordert der kompensatorische Anstieg des Herzzeitvolumens eine größere Herzarbeit und hat einen gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauch zur Folge. Mit zunehmender Herzfrequenz sinkt aber die Diastolenzeit und somit die myokardiale Perfusionszeit. Ab einem bestimmten Punkt reicht die myokardiale Sauerstoffversorgung nicht mehr aus, es tritt eine subendokardiale Ischämie auf und der Organismus kann die Verdünnungsanämie nicht mit einem weiteren, adäquaten Anstieg des Herzzeitvolumens beantworten. Die Folge ist ein Absinken des Sauerstoffangebotes an die Gewebe. Kompensatorisch steigt zwar die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) in den Geweben maximal an, doch ist auch dieser Mechanismus im Schock bald ausgeschöpft.

Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) ist die von den Geweben pro Zeiteinheit aufgenommene Sauerstoffmenge. Er errechnet sich aus dem Produkt von Herzzeitvolumen und arterio-gemischtenvenöser Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO_2).

Als „Supply Dependency“ wird der Zustand des angebotsabhängigen Sauerstoffverbrauches bezeichnet. Die Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch ist in Abb. 7 schematisiert dargestellt. Sie ist von Cain [30] in Experimenten am narkotisierten Hund für den

Fall der anämischen und hypoxischen Hypoxie untersucht worden. Experimentell ergeben sich nahezu identische Befunde, unabhängig davon ob das O_2 -Angebot durch Anämie, Hypoxie oder Hämorrhagie vermindert wird [46;278].

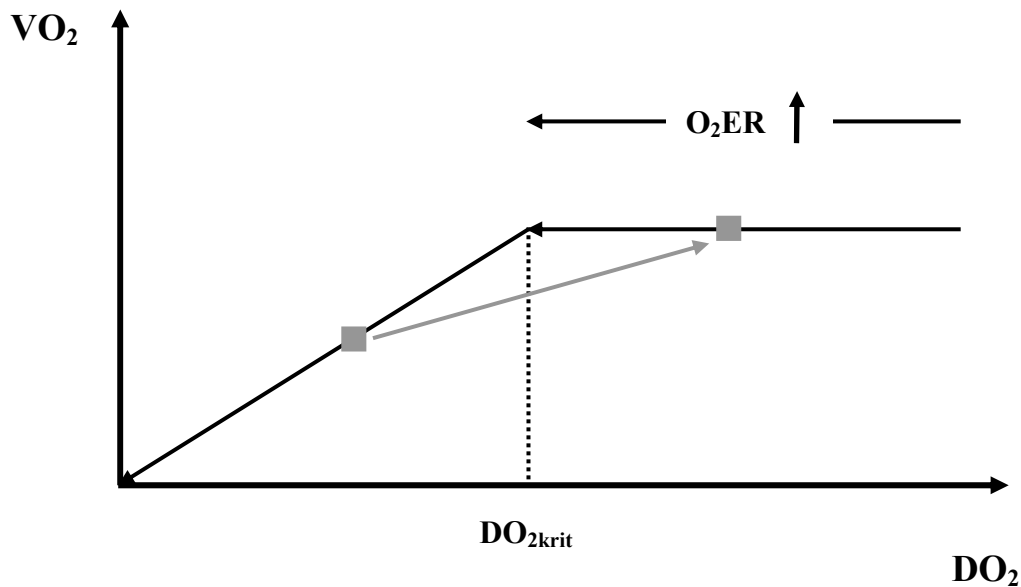


Abb. 7: Beziehung zwischen Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2). DO_{2krit} = kritisches Sauerstoffangebot, O_2ER = Sauerstoffextraktionsrate. Ausgehend von Normalwerten führt eine Abnahme des DO_2 zu einem kompensatorischen Anstieg der O_2ER und der VO_2 bleibt konstant. Nach Erreichen von DO_{2krit} wird der Sauerstoffverbrauch Angebotsabhängig (Supply Dependency), mit weiterem Abfallen des DO_2 sinkt der VO_2 . Therapieziel ist die Anhebung des DO_2 auf ein Niveau oberhalb von DO_{2krit} (hellgrauer Pfeil).

Unter Normalbedingungen befinden sich die Gewebe im Zustand der Luxusoxxygenierung, das Sauerstoffangebot ist höher als der Sauerstoffverbrauch. Wie oben beschrieben führt ein Blutverlust zum Absinken des Sauerstoffgehaltes, das Sauerstoffangebot kann nach Volumentherapie zunächst durch eine kompensatorische Erhöhung des Herzzeitvolumens aufrechterhalten werden. Durch die Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) nehmen die Gewebe zunächst unverändert viel Sauerstoff auf. Wird mit weiterem Blutverlust, zunehmender Hämodilution und nach Ausschöpfung aller Kompensationsmechanismen jedoch ein bestimmter Punkt, das sogenannte kritische Sauerstoffangebot (DO_{2krit}), unterschritten, dann fällt der Sauerstoffverbrauch in linearer Abhängigkeit vom weiter sinkenden Sauerstoffangebot ab, die „Supply

Dependency“ tritt ein. Als DO_{2krit} wird die Menge Sauerstoff bezeichnet, die vom Organismus benötigt wird, um den Sauerstoffbedarf zu decken. Sinkt das Sauerstoffangebot unter den tatsächlichen Bedarf, so herrscht Gewebhypoxie [57;115;189]. Das DO_{2krit} ist bei jedem Individuum in Abhängigkeit von der individuellen Konstitution unterschiedlich groß. Das DO_{2krit} steht in direktem Zusammenhang mit dem sogenannten kritischen Hämatokrit (Hkt_{krit}), unterhalb dessen eine weitere Hämodilution zur Gewebhypoxie führt.

Die Volumentherapie im hämorrhagischen Schock ermöglicht also durch Wiederherstellung einer Normovolämie und eines adäquaten Herzzeitvolumens die Gewebereperfusion, sowie die Restitution der Mikrozirkulation. Ab einem bestimmten Grad der Hämodilution gefährdet die weitere Abnahme des Sauerstoffgehaltes jedoch die Gewebeoxygenierung. Der Schockzustand kann dann weiter eskalieren, mit einem möglicherweise letalen Ausgang.

Im Hinblick auf die Primärtherapie des hämorrhagischen Schocks folgt deshalb, dass der Circulus vitiosus möglichst früh unterbrochen werden muß. Es gilt, neben der Volumentherapie den arteriellen Sauerstoffgehalt und somit das Sauerstoffangebot zu steigern, um eine adäquate Gewebeoxygenierung zu gewährleisten. Eine Möglichkeit den Sauerstoffgehalt des Blutes zu erhöhen, besteht in der Intubation und hyperoxischen Ventilation des Patienten. Die hyperoxische Ventilation erhöht hauptsächlich den im Plasma gelösten Sauerstoffanteil, da bereits unter Raumluftatmung 98% des Hämoglobins mit Sauerstoff gesättigt sind. Bei infolge der Volumentherapie deutlich erhöhtem Plasmaanteil kann aber die hyperoxische Beatmung am Punkt des Hkt_{krit} die Gewebeoxygenierung weiter gewährleisten [158].

Die Möglichkeiten der hyperoxischen Beatmung werden bei weiterer Dilution schließlich durch die Plasmasauerstofflöslichkeit begrenzt. Idealerweise würden die durch Blutverlust verlorengangenen Erythrozyten mittels Bluttransfusion ersetzt werden. In der prähospitalen Versorgung sind jedoch aus logistischen und finanziellen Gründen keine Blutkonserven verfügbar. Eine Möglichkeit Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung bis zur Ankunft des Patienten in der Klinik sicherzustellen, wäre die Supplementierung der Volumentherapie mit einem künstlichen

Sauerstoffträger. Gegenstand aktueller Forschung sind zwei Gruppen unterschiedlicher Sauerstoffträger: Sauerstoffträger auf Hämoglobinbasis (HBOC = Hemoglobin Based Oxygen Carrier) und Perfluorokarbonate (PFC).

1.4 Sauerstoffträger

1.4.1 Hemoglobin Based Oxygen Carrier (HBOC)

Die Entwicklung der Sauerstoffträger auf Hämoglobinbasis begann vor etwa 70 Jahren [6;125;242]. Die Lösungen basieren auf dem aus Erythrozyten isolierten Human- oder Rinderhämoglobin, bzw. auf rekombinantem Hämoglobin. Um extraerythrozytäres Hämoglobin als Sauerstoffträger verwenden zu können, mussten Probleme wie die erhöhte Sauerstoffaffinität nach Verlust des 2,3-Diphosphoglycerates, die Dissoziation in Mono- und Dimere mit konsekutivem renalem und kapillärem Hämoglobinverlust, eine unzureichende Konzentration der Hämoglobinlösungen, sowie die renale Toxizität bewältigt werden. In chemischen Prozessen gelang die intra- und intermolekulare Stabilisierung von Hämoglobinuntereinheiten, die Polymerisierung einzelner Moleküle, die Konjugierung mit anderen Makromolekülen, sowie die Einkapsulierung der Hämoglobinmoleküle [39;61;64;116;229;279;326]. Die sigmoidale Sauerstoffbindungskinetik ist ähnlich der des nativen, intraerythrozytären Hämoglobins [114].

Die Effizienz von Sauerstoffträgern auf Hämoglobinbasis wurde in vielen tierexperimentellen Studien belegt [111;141;151;200;266]. Dennoch mußte eine prospektive Multicenter-Studie zur Verwendung von Diaspirin Cross-linked Hemoglobin (DCLHb) bei Traumapatienten mit hämorrhagischem Schock wegen einer höheren Mortalität in der DCLHb-Gruppe abgebrochen werden [287]. Die höhere Mortalität wurde auf eine Vasokonstriktion mit manifester Hypertension nach DCLHb-Gabe zurückgeführt. Für das isolierte Hb-Molekül ist speziesabhängig eine unterschiedlich starke vasopressorische Aktivität durch NO-Scavenging, Interaktion mit Endothelin und Stimulation des adrenergen Systems nachgewiesen [107;108;275].

1.4.2 Perfluorokarbonate (PFC)

Die ersten Perfluorokarbonate wurden vor etwa 60 Jahren als flüssige, völlig inerte Werkstoffe hergestellt. Wenig später wurde die herausragende physikalische Gaslöslichkeit der Perfluorokarbonate beschrieben [91;92]. Der Einsatz von PFC bei der sogenannten „Liquid-Ventilation“ und als intravasale Sauerstoffträger entwickelten sich zu den beiden wichtigsten biomedizinischen Anwendungsgebieten dieser Stoffgruppe.

1.4.2.1 Liquid-Ventilation

In aufsehenerregenden Versuchen zeigten Clark und Gollan [50], daß Mäuse und andere Spezies stundenlang die Atmung von flüssigem, mit Sauerstoff angereichertem PFC überlebten (siehe Abb. 8).

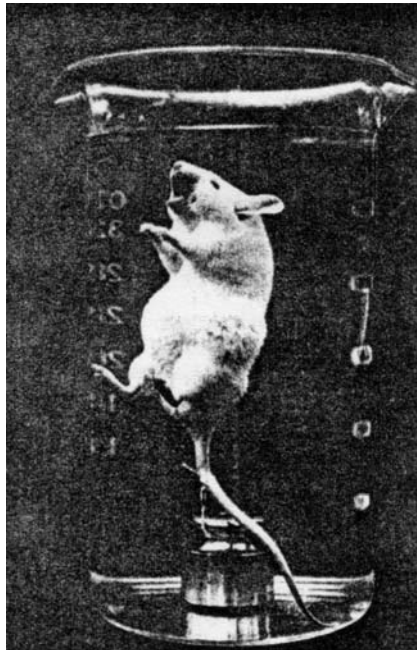


Abb. 8: Maus, die flüssiges, mit Sauerstoff angereichertes PFC (FX-80) atmet [258].

Die Versuche demonstrierten, daß der lebenserhaltende Sauerstoff- und Kohlendioxidaustausch mittels Diffusion zwischen PFC und Blut über die alveolo-kapilläre Membran der Lunge hinweg

möglich ist. Mit den Perfluorokarbonen als neues Substrat erhielt die Erforschung der Liquid-Ventilation einen großen Vortrieb.

Im Rahmen der Liquid-Ventilation kommen Perfluorokarbonate in steriler, hochkonzentrierter Reinform zur Anwendung. Es werden zwei grundlegende Ventilationsprinzipien unterschieden: bei der vollständigen Flüssigkeitsbeatmung (TLV = Total Liquid Ventilation) wird die zuvor vollständig mit PFC gefüllte Lunge mit sauerstoffangereichertem PFC über eine Liquidventilatoreinheit ventiliert; bei der partiellen Flüssigkeitsbeatmung (PLV = Partial Liquid Ventilation) wird die nur zum Teil mit PFC gefüllte Lunge mit einem konventionellen Beatmungsgerät ventiliert. Das Prinzip und die Funktionsweise der Liquid-Ventilation beruhen darauf, daß sich PFC durch die geringe Oberflächenspannung schnell und einheitlich in der Lunge verteilen. Kollabierte Alveolen werden dadurch geöffnet und für den Gasaustausch rekrutiert [104;239].

Studienerfolge bei tierexperimentellen Untersuchungen zur Behandlung von Surfactant-Mangel [143], ARDS bei neu- und frühgeborenen [176;280], sowie erwachsenen [134] Tieren führten zu ersten klinischen Anwendungen der Liquid-Ventilation. 1989 wurde der erste menschliche frühgeborene Säugling erfolgreich behandelt [103]. Weitere klinische Erfolge bei der Behandlung von Frühgeborenen [175] und Erwachsenen [133] mit akutem Lungenversagen folgten. Aller Voraussicht nach wird die Liquid-Ventilation mit PFC in absehbarer Zukunft eine wichtige Therapieoption bei der Behandlung von schweren pulmonalen Erkrankungen darstellen.

1.4.2.2 Intravaskuläre Applikation

Die Erforschung von Perfluorokarbonen in der Verwendung als intravaskuläre Sauerstoffträger begann ebenfalls 1966, als Gollan und Clark [95] ein isoliertes Rattenherz mit FX-80 perfundierten und sich das Organ weiterhin kontrahierte. 1967 verwendeten Sloviter und Kamimoto [288] die erste PFC-Emulsion für die Perfusion von Rattengehirnen. Durch die Emulsionen wurde das Ruhe-EEG der Organe über 2 h aufrechterhalten. Wenige Zeit später wurden in Geyer's [90] Versuchen von Ratten Austauschtransfusionen mit FC-43-Pluronic mehrere Stunden lang

überlebt (vgl. Abb. 9). Die langjährige weitere Entwicklung führte über das Fluosol-DA[®] 20%, den bekanntesten Vertreter der Perfluorokarbonate erster Generation, bis zu den heute hergestellten Perfluorkarbonen zweiter Generation (siehe Diskussion).

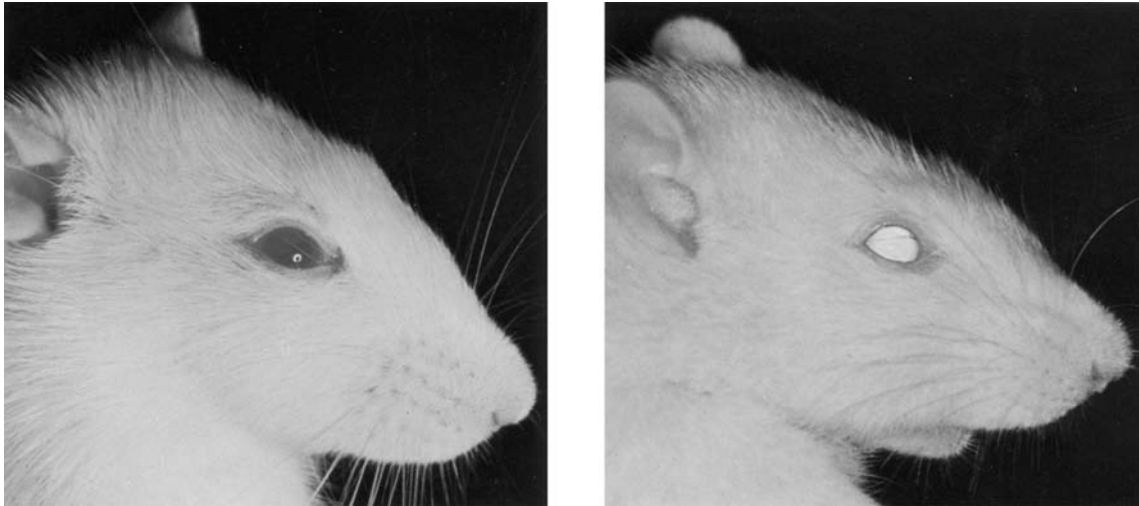


Abb.9: Ratte, die eine Austauschtransfusion mit Fluosol-DA[®] bis zu einem Hkt von 1% mehr als 72 h überlebt hat. Auffällig ist der weiße Augenhintergrund nach Austauschtransfusion [222].

1.4.2.3 Charakteristische Eigenschaften

Perfluorokarbonate sind vollsynthetisch hergestellte Moleküle. Ihr chemisches Grundgerüst besteht formell aus längeren, linearen oder verzweigten Kohlenstoffketten bzw. deren zyklischen Analogen (siehe Abb. 10). Charakteristischerweise sind die Kohlenstoffatome mit Fluor gesättigt, vereinzelte Heteroatome wie Sauerstoff- und Stickstoff-Atome oder andere Halogene wie Chlor und Brom sind optional. Die außerordentlich festen C-F-Bindungen verleihen den Molekülen eine hohe intramolekulare Stabilität. Die PFC-Moleküle sind unpolar, d.h. hydrophob und werden deshalb für die intravenöse Anwendung emulgiert. Bei den PFC-Emulsionen handelt es sich also um Öl-in-Wasser-Emulsionen, wobei sich die PFC-Moleküle im Zentrum der Emulsionströpfchen befinden, und von einer Monolayer des Emulgators, beispielsweise von Phospholipiden, umgeben sind.

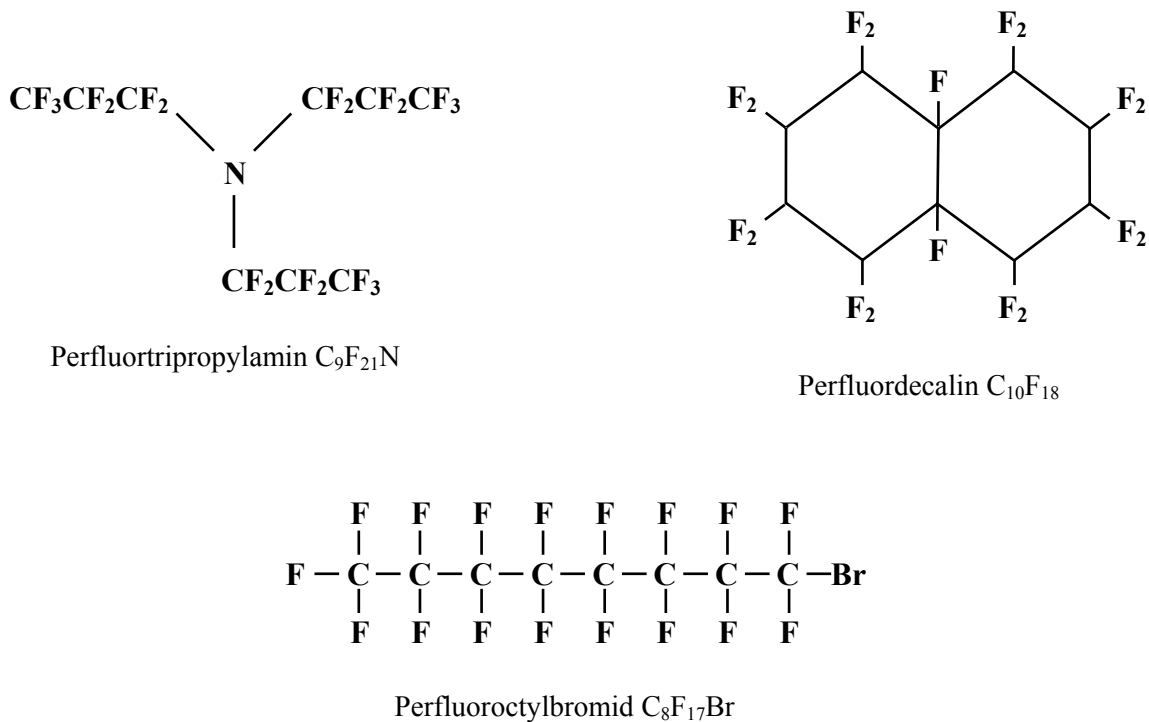


Abb. 10: Strukturformeln verschiedener Perfluorokarbonate. Perfluortripropylamin und Perfluorodecalin sind Hauptbestandteile von Fluosol-DA[®] 20%, das Perfluorooctylbromid Hauptbestandteil von Perflubron[™] 60%. Mod. nach [110].

Charakteristisch für Perfluorokarbonate ist ihre hohe physikalische Gaslöslichkeit [267]. Durch die hohe Elektronendichte der Fluor-Atome, welche die Moleküle nach außen hin abschirmt, resultieren nur sehr schwache intermolekulare Wechselwirkungen. Mit dieser Eigenschaft ähneln die Perfluorokarbonate in vielerlei Hinsicht Gasen, darin liegt auch die physikalische Gaslöslichkeit von PFC begründet. Diese nimmt von N₂ über O₂ bis CO₂ zu [61;258].

Die Sauerstofftransportmechanismen von PFC und Hämoglobin sind also grundlegend unterschiedlich.

Die Sauerstofftransportkapazität einer PFC-Emulsion ist in erster Linie abhängig von der PFC-Konzentration. Nach dem Gesetz von Henry ist die physikalische Gaslöslichkeit proportional zum Partialdruck des jeweiligen Gases und hängt von dessen Löslichkeitskoeffizienten ab [75;255]. Die in einer PFC-Emulsion gelöste Menge eines Gases steigt also mit zunehmendem Partialdruck des Gases linear an. Die Sauerstoffabgabe einer PFC-Emulsion wird durch das

Fehlen einer chemischen Bindung erleichtert. Ebenso trägt die enorme Oberfläche, die durch die winzige Partikelgröße der Emulsionströpfchen entsteht, zu einem schnellen Oxygenierungs- und Deoxygenierungsprozess bei [61].

Abb. 11 veranschaulicht diese Zusammenhänge. Hier ist der Sauerstoffgehalt in dem von uns verwendeten PerflubronTM 60%, in Fluosol-DA[®] 20%, in Vollblut und in Plasma in Abhängigkeit von verschiedenen Sauerstoffpartialdrücken aufgetragen.

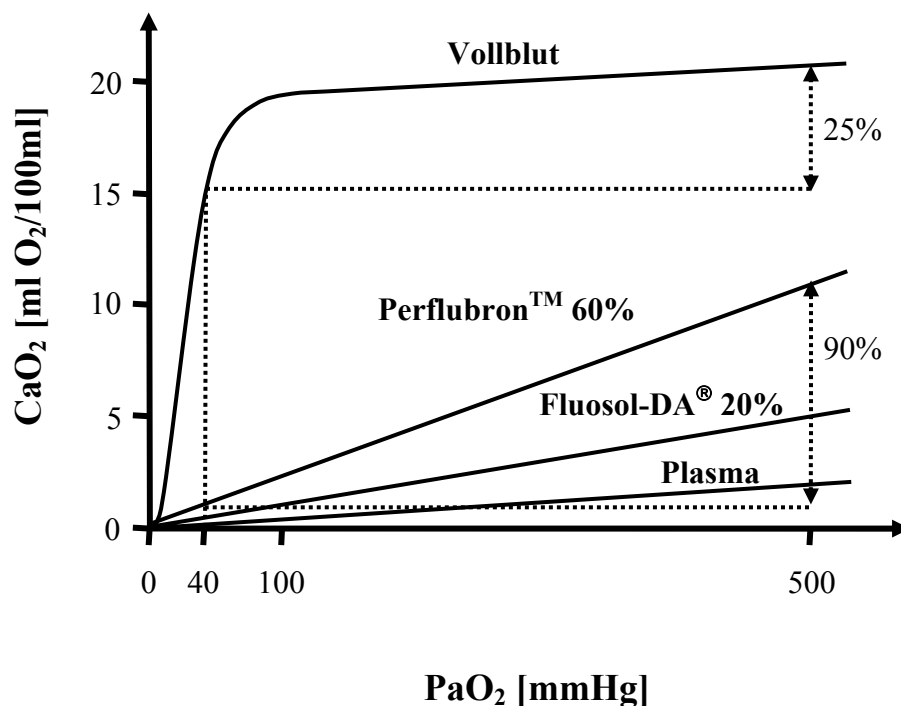


Abb. 11: Sauerstoffgehalt (CaO_2) von Vollblut, PerflubronTM 60%, Fluosol-DA[®] 20% und Plasma bei unterschiedlichen Sauerstoffpartialdrücken (PaO_2). Die Pfeile zeigen die Sauerstoffextraktion aus Vollblut und PerflubronTM 60% beim Übergang von arteriellen ($\text{PaO}_2 = 500$ mmHg, hyperoxische Beatmung) zu intrakapillären PO_2 -Werten ($\text{PO}_2 = 40$ mmHg). Mod. nach [110;254;258].

Aufgrund der unterschiedlichen Sauerstofftransportmechanismen ist im Gegensatz zur sigmoidalen Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins die Sauerstofflöslichkeit in PerflubronTM 60%, Fluosol-DA[®] 20% und Plasma linear. In PerflubronTM 60% ist bei gleichem Sauerstoffpartialdruck die Sauerstofflöslichkeit wegen der höheren PFC-Konzentration um ein vielfaches höher

als in Fluosol-DA[®] 20%. Im Vergleich dazu ist die Sauerstofflöslichkeit im Blutplasma sehr gering.

Die Abb. 11 demonstriert auch die enorme biologische Verfügbarkeit des in Perflubron[™] 60% gelösten Sauerstoffs im Vergleich zu Vollblut. Bei einem Sauerstoffpartialdruck von 100 mmHg, wie er bei Raumlufatmung vorliegt, ist das Hämoglobin zu fast 100% mit Sauerstoff gesättigt. In Perflubron[™] 60% ist nur eine vergleichsweise geringe Menge Sauerstoff gelöst. Durch reine Sauerstoffbeatmung sind beim intubierten Patienten Sauerstoffpartialdrücke von 500 mmHg und höher erreichbar. Während durch diese Maßnahme der Sauerstoffgehalt des Hämoglobins nur gering erhöht werden kann, steigt der Sauerstoffgehalt in den beiden Perfluorokarbonen und im Plasma linear an. Der absolute Sauerstoffgehalt von Perflubron[™] 60% bleibt insgesamt kleiner als der von Hämoglobin. Sinkt aber in der Kreislaufperipherie des Patienten der Sauerstoffpartialdruck auf Werte von ca. 40 mmHg, so gibt Hämoglobin nur etwa 25% seines Sauerstoffs ab, Perflubron[™] 60% jedoch wegen des hohen Partialdruckgradienten nahezu 90% [110;152].

Perfluorokarbonate sind chemisch und biologisch inert. Bisher gibt es keinen Hinweis auf eine Metabolisierung von PFC [258]. Intravenös verabreichte PFC-Emulsionen werden von den Zellen des RES innerhalb von Stunden phagozytiert und gespeichert. Der Emulgator wird abgebaut und die Perfluorokarbonate werden in unmodifizierter Form wegen ihres hohen Dampfdruckes im Verlauf mehrerer Wochen abgeatmet [336].

1.4.2.4 Perflubron[™] 60%

Perflubron[™] 60% (Oxygent[™], AF0144, Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA, USA) ist ein künstlicher Sauerstoffträger, der auf Basis von Perfluorokarbonen zweiter Generation hergestellt wird. In der gebrauchsfertigen Emulsion ist als Hauptbestandteil und eigentlicher Sauerstoffträger das Perfluorocetyl bromid („Perflubron“, 58% w/v, MW = 499 g/mol, vgl. Abb. 10) enthalten, sowie ein kleiner Anteil des höheren Homologen Perfluordecyl bromid (2% w/v). Eigelb-Phospholipide dienen als Emulgator. Weitere Zusätze sind NaCl und Phosphatpuffer zur

Gewährleistung von physiologischer Osmolarität und pH, sowie geringe Mengen an α -D-Tocopherol und EDTA als Oxidationsschutz der emulgierenden Phospholipide. Die mittlere Partikelgröße der Emulsionströpfchen beträgt 0,16 μm , die Viskosität 5 cPs. Das Produkt ist hitzesterilisierbar und bei 5-10 °C 18 Monate haltbar [256].

Die intravaskuläre Halbwertszeit von PerflubronTM 60% beträgt nach intravenöser Injektion etwa vier bis zehn Stunden [81], die intrakorporale Halbwertszeit ca. vier Tage [74]. Da PerflubronTM 60% schnell vom RES aufgenommen wird, verbietet sich eine Applikation von hohen und repetitiven Dosen wegen der potentiellen RES-Überladung.

Zusammengefaßt müssen also für eine effektive Anwendung von PerflubronTM 60% folgende Grundvoraussetzungen gegeben sein [114]:

1. Einmalige und zeitlich limitierte Anwendung von PerflubronTM 60% aufgrund seiner limitierten intravaskulären Verweildauer.
2. Möglichkeit der Intubation und hyperoxischen Beatmung, um die Sauerstofflöslichkeit von PerflubronTM 60% auszuschöpfen.
3. Im Zeitintervall die Möglichkeit der Bluttransfusion, um phagozytiertes PerflubronTM 60% durch Erythrozyten zu ersetzen.

Diese Voraussetzungen sind bei der prähospitalen Versorgung von Traumaopfern gegeben. Nach Intubation und hyperoxischer Ventilation hätte intravenös appliziertes PerflubronTM 60% die Funktion, als Sauerstoffträger die konventionelle Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks zu unterstützen und bis zum Eintreffen des Patienten in der Klinik Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung sicherzustellen. Anschließend könnte in der Klinik die Therapie optimiert und dem Patienten bei Bedarf Blut transfundiert werden.

1.5 Fragestellung

In der vorliegenden, kontrollierten und verblindeten Studie wurde am experimentellen Modell des splenektomierten Hundes ein sauerstoffschuldkontrollierter, standardisierter hämorrhagischer Schock induziert, um folgende Fragen zu beantworten:

Welche Effekte hat PerflubronTM 60% in der Dosierung 2,7 g/kg als Supplement der konventionellen Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks auf

1. Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung?
2. die im Schock eingegangene Sauerstoffschuld?
3. die Überlebenszeit der Tiere?

Desweiteren wurden die Effekte auf Makrohämodynamik, Myokardfunktion und –oxygenierung untersucht. Letztere Ergebnisse werden von meinem Codoktoranden Kristian Packert vorgestellt. Der Titel seiner Dissertation lautet „Einfluss von PerflubronTM 60% als Supplement zur Volumentherapie nach hämorrhagischem Schock auf Myokardoxygenierung und Herzfunktion“.

2 Methodik

2.1 Tiere

Nach der Genehmigung durch die Regierung von Oberbayern fanden die Versuche für die vorliegende tierexperimentelle Studie in der Zeit von März bis Oktober 1999 statt. Tierhaltung und Versuche entsprachen den Anforderungen des „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“ (NIH publication No. 85-23, revised 1985).

Die Studie haben wir an 24 für Versuchszwecke gezüchteten Beagle-Hunden (Harlan Winkelmann, Borcheln) beiderlei Geschlechts durchgeführt. Zwei Tiere sind während der Präparation, zwei weitere während der Schockinduktion verstorben.

2.2 Modell des splenektomierten Beagles

Großtierexperimente für Untersuchungen des hämorrhagischen Schocks werden häufig an Hunden, insbesondere an Beagles, durchgeführt. Im Gegensatz zum Menschen besitzen Hunde eine große Speichermilz [12;126;271]. Nach Induktion eines hämorrhagischen Schocks und bei schwerer Hypoxie kann die Hundemilz, über α_1 -Rezeptoren vermittelt, kompensatorisch ein beachtliches Blutvolumen in den zirkulierenden Blutkreislauf ausschütten [180;230;231]. Durch diese physiologische Reaktion würden Studienergebnisse in unvorhersehbarem Maße verfälscht werden, weshalb bei Hunden eine Splenektomie erforderlich ist.

Wir führten bei unseren Beagles die Splenektomie mindestens sechs Wochen vor dem Schockversuch durch. Für die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) verwendeten wir Propofol (Disoprivan[®] 1%, AstraZeneca GmbH, Wedel), Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag, Neuss) und Atracurium[®] (CuraMed Pharma, Karlsruhe). Eine perioperative intravenöse Antibiotika-Prophylaxe (Cefuroxim[®], Lilly, Giessen) wurde verabreicht. Nach Medianlaparoto-

mie wurde die Milz vor die Bauchhöhle luxiert und die zuführenden Arterien und Venen separat ligiert. Anschließend wurde die Milz entfernt und die Bauchdecke schichtgerecht verschlossen. Postoperativ führten wir eine Schmerztherapie mit Piritramid (Dipidolor[®], Janssen-Cilag, Neuss) i.m. durch.

Die Erythropoese wurde durch die tägliche Verabreichung eines Eisenpräparates (Ferro 66 Tropfen[®], Byk Gulden, Konstanz) unterstützt und mittels wöchentlicher Blutabnahmen kontrolliert.

In der Literatur wurde sporadisch über einen Ausbruch von hämolytischen Anämien bei splenektomierten Hunden infolge einer Infektion mit *Haemobartonella canis* berichtet [13;238]. Bei nichtsplenektomierten Hunden verläuft eine Infektion mit dem Erreger häufig in latenter Form, infizierte Tiere sind asymptomatische Träger. Im Rahmen unserer Studie konnten wir bei zwei Tieren einen Krankheitsausbruch feststellen. Nach Auftreten dieser beiden Fälle haben wir deshalb alle splenektomierten Tiere mit Oxytetracyclin[®] (Jenapharm, Jena), 40 mg/kg täglich p.o., behandelt. Diese Thematik wird ausführlich in der Diskussion abgehandelt.

2.3 Schockmodell

Die vielfältigen in der Literatur beschriebenen Modelle zur Induktion eines experimentellen hämorrhagischen Schocks lassen sich alle auf eine von drei grundsätzlich unterschiedlichen Methoden zurückführen:

1. Entzug eines definierten Blutvolumenanteils.
2. Blutentzug bis zu einer definierten arteriellen Hypotension.
3. Eingehen einer definierten Sauerstoffschuld durch arterielle Hypotension.

Die Schockinduktion durch Entzug eines definierten Blutvolumenanteils wurde von Walcott [325] beschrieben. Im zweiten Modell, dem klassischen Modell nach Wiggers und Werle [333],

wird durch Blutentzug bzw. -rückgabe aus einem Reservoir eine definierte arterielle Hypotension angesteuert, das entzogene Blutvolumen ist bei den einzelnen Tieren unterschiedlich groß. Der Nachteil beider Modelle ist, daß die individuelle physiologische Kompensationsfähigkeit der einzelnen Tiere nicht berücksichtigt werden kann. Eine unterschiedlich stark ausgeprägte Gewebhypoxie führt deshalb zu einer unterschiedlichen Schocktiefe.

In der vorliegenden Studie haben wir deshalb den Schock über eine definierte kumulative Sauerstoffschuld standardisiert, indem wir Blut bis zu einem MAP von 45 mmHg entzogen und dadurch den Sauerstoffverbrauch der Tiere unter den ermittelten Ruhewert absenkten (siehe Abb. 12).

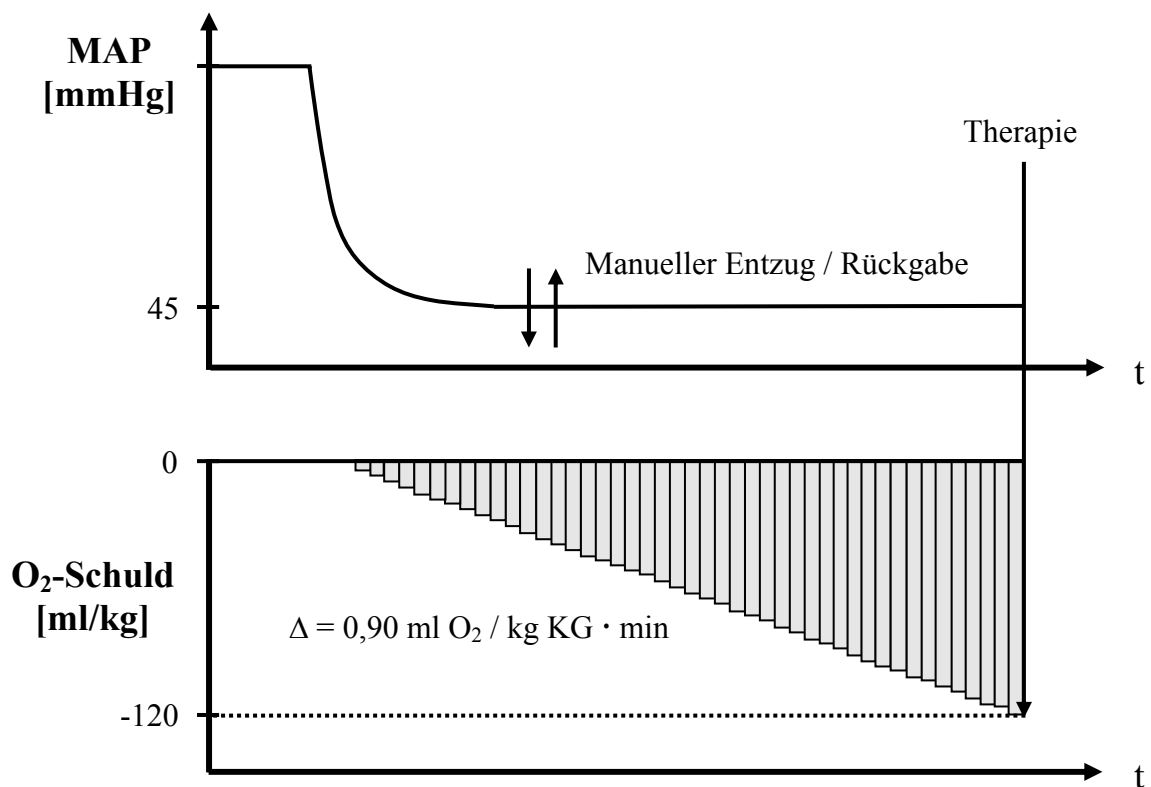


Abb. 12: Schockinduktion.

Bis zu einem MAP von 45 mmHg wurde das Blut druckpassiv in ein Reservoir abgelassen. Anschließend wurde der MAP durch weiteren manuellen Blutentzug, bzw. Blutrückgabe konstant gehalten. Mit anhaltender Hypotension vergrößerte sich die kumulative O₂-Schuld (Summe der grauen Flächen). Bei 120 ml/kg KG erreichter O₂-Schuld war die definierte Schocktiefe erreicht. Jetzt wurde die Therapie eingeleitet.

Persistiert die Differenz aus eigentlichem Sauerstoffbedarf und tatsächlichem Verbrauch mit zunehmender Schockdauer, dann addiert sich die pro Zeiteinheit fehlende Sauerstoffmenge auf – es entsteht eine kumulative Sauerstoffschuld, die sich mit anhaltendem Schockzustand vergrößert. Eine Sauerstoffschuld kann vom Organismus durch Umstellung auf anaeroben Metabolismus bis zu einem gewissen Grad toleriert werden. Ist die eingegangene Sauerstoffschuld nur gering, so kann sie vom Körper durch vermehrte Sauerstoffaufnahme nach Wiederherstellung einer normalen Oxygenierung beglichen werden.

Brüner und Butzengeiger [25] untersuchten als Erste den Gasstoffwechsel bei akutem Blutverlust und belegten die Abnahme des Sauerstoffverbrauches und das Eingehen eines Sauerstoffdefizits im hämorrhagischen Schock.

Daß die eingegangene Sauerstoffschuld ein valides Maß für die erreichte Schocktiefe ist, wurde von Crowell und Smith [53] gezeigt: Bei 100 nichtsplenektomierten Hunden wurde durch Blutentzug bis zu einem mittleren arteriellen Druck von 30 mmHg ein Schock induziert und nach Erreichen einer definierten Sauerstoffschuld das Blut retransfundiert. Die Ergebnisse sind

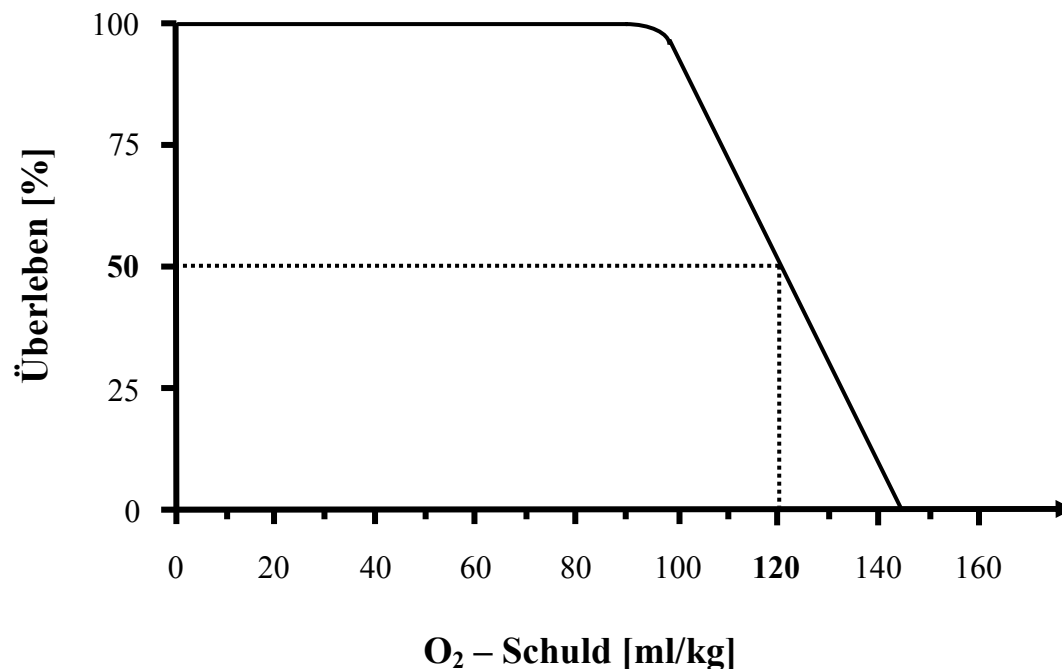


Abb. 13: Letalität in Abhängigkeit von der eingegangenen Sauerstoffschuld [53].

in Abb. 13 reproduziert. Bis zu einer Sauerstoffschuld von etwa 100 ml/kg überlebten in Crowell und Smiths Versuchen durch Rücktransfusion des entzogenen Blutes 100% der Tiere. Bei einer Sauerstoffschuld von 120 ml/kg verstarb die Hälfte der Tiere, ab einer Sauerstoffschuld von 140 ml/kg wurde der induzierte Schock zu 100% letal.

Dunham et al. [67] konnten die Ergebnisse von Crowell und Smith verifizieren. Sie fanden in Versuchen am nichtsplenektomierten Hund eine LD₅₀ der eingegangenen Sauerstoffschuld von 113,5 ml/kg.

Entsprechend den Ergebnissen von Crowell und Smith definierten wir in unserer Studie als Zielparameter der Schocktiefe eine O₂-Schuld von 120 ml/kg. Die O₂-Schuldrate betrug im Mittel $0,90 \pm 0,10$ ml O₂ / (kg · min). Der entzogene Blutvolumenanteil war individuell unterschiedlich groß.

2.4 Anästhesie

2.4.1 Prämedikation

Die Auswahl der Tiere für den jeweiligen Versuch erfolgte am Vorabend. Ab diesem Zeitpunkt blieben die Tiere nüchtern, hatten aber freien Zugang zum Wasser.

Am Versuchstag wurde dem Tier 20 Minuten vor Narkosebeginn im Tierstall als Prämedikation Propiomazin (0,2 – 0,4 mg/kg KG Combelen[®], Bayer AG, Leverkusen) und Midazolam (0,7 – 1,0 mg/kg KG Dormicum[®], Roche, Grenzach-Wyhlen) intramuskulär injiziert. Den Hund haben wir bis zum Eintritt der Sedierung überwacht, und anschließend mit der Narkoseeinleitung begonnen.

2.4.2 Narkoseeinleitung

In eine Vorderlaufvene wurde dem tief sedierten Tier eine 20 G Venenverweilkanüle Vasculon[®] Plus (BOC Ohmeda AB, Helsingborg, Schweden) gelegt. Die arterielle O₂-Sättigung wurde mit einem Pulsoxymeter (Ohmeda, Louisville, CO, USA) überwacht. Unter ständiger O₂-Insufflation

erfolgte die Narkoseeinleitung durch langsame intravenöse Injektion eines Barbiturats (1 – 1,5 mg/kg KG Brevimytal[®], Lilly, Giessen), gefolgt von Fentanyl (75 µg/kg KG Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag, Neuss). Mit Eintreten des Toleranzstadiums wurde das Tier muskelrelaxiert (0,1 mg/kg KG Pancuronium[®], Curamed Pharma, Karlsruhe). Unter Sicht wurde mithilfe eines Laryngoskops endotracheal intubiert (8,0 mm Lo-ContourTM Magill, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) und die Tubuslage auskultatorisch kontrolliert. Schließlich wurde unter Sicht eine Magensonde (TGS Tonomitor[®], Tonometrics Inc. Worcester, MA, USA) gelegt und das Tier an Hals, Brust, Abdomen und Leisten rasiert. Auf dem Transportweg in das Versuchslabor haben wir den Hund mit einem Beatmungsbeutel (Resutator[®], Dräger) bei einem O₂-Fluß von ca. 4 l/min manuell beatmet.

Im Anschluß an die Narkoseeinleitung wurden die Hunde gewogen.

Im Labor haben wir das Tier auf den Rücken gelegt und an den vier Läufen fixiert. Ein Drei-Kanal-EKG (Sirecust[®], Siemens) wurde angelegt, die Beatmung wurde auf maschinelle, volumenkontrollierte Beatmung (Puritan Bennett 7200a, Hoyer, Bremen) umgestellt. Die FiO₂ (inspiratorischer O₂-Anteil) betrug 0,21, die AF (Atemfrequenz) 8-12 /min, das AMV (Atemminutenvolumen) 0,3 l/kg KG und der PEEP (Positiver Endexpiratorischer Druck) 5 mmHg. Die korrekte Beatmung haben wir durch arterielle Blutgasanalysen (Chiron Diagnostics 860, Fernwald) kontrolliert.

2.4.3 Narkosefortführung

Die Narkose wurde intravenös über einen Zentralen Venenkatheter in der linken V. femoralis mit Fentanyl (0,3 mg/h) und Midazolam (1,5 mg/kg · h), die Muskelrelaxierung mit Pancuronium (4 mg/h) fortgeführt. Als Trägerinfusion für die Narkose und als Ersatz des Flüssigkeitsverlustes durch Perspiratio insensibilis wurde isotone Kochsalzlösung (15 ml/kg KG · h, NaCl 0,9 %, Braun AG, Melsungen) i.v. gegeben. Elektrolytbestimmungen erfolgten im Rahmen der Blutgasanalyse. Gegebenenfalls wurde Kalium durch Zugabe von Kaliumchlorid-Lösung (Baxter) zur

Trägerlösung substituiert. Die Körpertemperatur wurde mit Hilfe einer Wärmematte und einer Wärmelampe zwischen 35,5 °C und 37 °C konstant gehalten.

2.5 Chirurgische Präparation

Die chirurgische Präparation erfolgte unter sterilen Kautelen. Nach Darstellung der großen Gefäße beider Halsseiten und der Leisten haben wir über diese Zugangswege die in Tab. 3 beschriebenen Schleusen und Katheter gelegt. Die korrekte Katheterposition wurde anhand von Röntgendurchleuchtung und der typischen Druckkurven verifiziert.

Nach medianer Sternotomie wurde an der Aorta ascendens ein Ultraschall-Flußmeßkopf TC 208 Diameter 15 mm (Transsonic Systems, Ithaca, NY, USA) angelegt. Über eine Inzision des linken

Gefäßzugang	Schleuse / Katheter	Lage	Funktion
V. jug. ext. dex.	Arrow-Flex® Schleuse 8,5 F (Arrow International, Reading, PA, USA); Sinus Coronarius Katheter (Cordis, Miami, FL, USA)	Sin. coronarius	koronarvenöse Blutproben
V. jug. ext. sin.	Arrow-Flex® Schleuse 8,5 F; Swan-Ganz® Thermodilutionskatheter (Baxter, Irvine, CA, USA)	A. pulmonalis	PAP, PCWP, gemischtvenöse Blutproben
V. fem. sin.	Zentraler Venenkatheter 3-Lumen (Arrow International, Reading, PA, USA)	V. cava. inf.	Narkose, ZVD
A. car. dex.	5 F Schleuse; Elektronischer Tip Manometer Katheter PC 370 (Millar Instruments, Houston, TX, USA)	linker Ventrikel	LVP, LVEDP
A. fem. dex.	Arrow-Flex® Schleuse 8,5 F; Elektronischer Tip Manometer Katheter PC 370	Aorta abdom.	MAP
A. fem. sin.	Arrow-Flex® Schleuse 8,5 F; Pigtail Katheter 7 F (Cordis, Miami, FL, USA)	Aorta abdom.	art. Blutproben, Blutvolumen- messung

Tab. 3: PAP: Pulmonalarterieller Druck; PCWP: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck; ZVD: Zentralvenöser Druck; LVP: Linksventrikulärer Druck; LVEDP: Linksventrikulärer Enddiastolischer Füllungsdruck; MAP: Mittlerer Arterieller Druck.

Vorhofes wurde ein linksatrialer Katheter (Zentraler Venenkatheter G 14 1-Lumen, Arrow International, Reading, PA, USA) eingebracht.

Anschließend führten wir eine ca. 15 cm lange Medianlaparotomie durch.

Es folgte die Anlage eines Blasendauerkatheters (Rüsch-Gold-Ballonkatheter[®], Willy Rüsch GmbH & CoKG, Rommelshausen) direkt in die Blase.

Nach Inzision des terminalen Ileums wurden drei pHi-Katheter (Tonometrics, Worcester) 60 cm proximal der Valva ileocaecalis intraluminal platziert.

Für die Messung des intestinal-mukosalen Gewebesauerstoffpartialdruckes wurde zu jedem Messzeitpunkt ein neues jejunales Segment auf einer Länge von 10 cm antimesenterial aufpräpariert. Nach vorsichtiger Reinigung mit körperwarmer isotoner Kochsalzlösung wurde die jejunale Mukosa dargestellt. Zwei O₂-sensitive Clark-Oberflächen-Elektroden (MDO-Elektrode SE 11.0, Eschweiler, Kiel) wurden an Stativen in Position gebracht.

Während der gesamten chirurgischen Präparation haben wir auf eine sehr sorgfältige Blutstillung geachtet. Zwischen den Messzeitpunkten wurden der offene Thorax und das Abdomen mit warmen, feuchten Bauchtüchern abgedeckt, um die Organe vor Austrocknung zu schützen.

2.6 Versuchsprotokoll

Im Versuchsprotokoll waren zwei unterschiedliche Therapie-Gruppen (HES-Gruppe = Kontrollgruppe, PFC-Gruppe = Verum-Gruppe) zu je 10 Tieren (5 männliche und 5 weibliche Tiere pro Gruppe) vorgesehen. Die Randomisierung erfolgte unmittelbar vor Therapie durch Öffnen eines verschlossenen Umschlags. Nur das Mitglied der sechsköpfigen Arbeitsgruppe, welches die Infusionstherapie durchführte, kannte die Gruppenzuteilung. Alle anderen Mitarbeiter waren bis zum Ende der Studie verblindet. Einen Überblick über den zeitlichen Verlauf des Versuchsprotokolls zeigt die Abb. 14.

Nach der chirurgischen Präparation und einer 30 minütigen Stabilisierungsphase unter Raumluftbeatmung, wurde die Messung „Kontrolle“ (K) durchgeführt. Im Anschluß wurde mit der Induk-

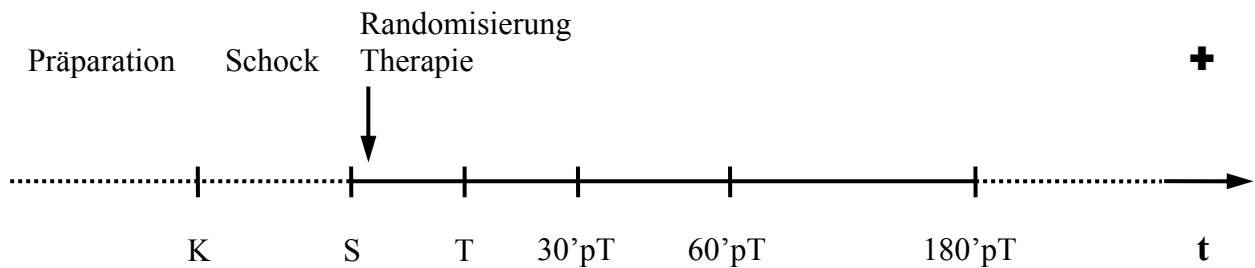


Abb. 14: Versuchsprotokoll.

Dargestellt sind auf der Zeitachse t die Phasen Präparation, Schock und Therapie mit den entsprechenden Messzeitpunkten. Dies sind im Einzelnen Kontrolle (K), Schock (S), Therapie (T), sowie 30, 60 und 180 Minuten nach Therapie (30'pT, 60'pT und 180'pT). Bei jedem Tier wurde ohne weitere Intervention der Todeseintritt (+) abgewartet.

tion des hämorrhagischen Schocks begonnen.

Für die Schockinduktion haben wir durch Öffnen der Schleuse in der rechten A. femoralis Blutdruckpassiv in ein angeschlossenes Reservoir abgelassen. Dieses hing an einer Federwaage ca. 60 cm über Herzniveau, entsprechend 45 mmHg. Der Blutfluß in der Schleuse wurde mit einem hier angelegten Ultraschall-Flußmeßkopf TC 208 Diameter 3 mm (Transsonic Systems, Ithaca, NY, USA) gemessen. Bei jedem Tier wurde eine individuell variable Blutmenge entzogen, bis der definierte Blutdruck von 45 mmHg erreicht war. Anschließend wurde dieser durch weiteren manuellen Blutentzug, bzw. Blutrückgabe konstant gehalten. Mit anhaltender Hypotension vergrößerte sich die kumulative O_2 -Schuld, über die der Schock standardisiert war. In Anlehnung an die Ergebnisse von Crowell und Smith war bei 120 ml/kg KG erreichter O_2 -Schuld die definierte Schocktiefe erreicht (siehe Abb. 13).

Mit der Messung „Schock“ (S) haben wir wegen der Dauer der Messvorgänge 15 Minuten vor dem Erreichen der angesteuerten Schocktiefe begonnen.

Nach erfolgter Randomisierung der Tiere leiteten wir bei 120 ml/kg KG eingegangener O_2 -Schuld die Therapie ein (siehe Abb. 15). Die Tiere beider Gruppen wurden von Therapiebeginn bis zum Versuchsende mit einer $FiO_2 = 1,0$ beatmet. In der HES-Gruppe wurde das entzogene

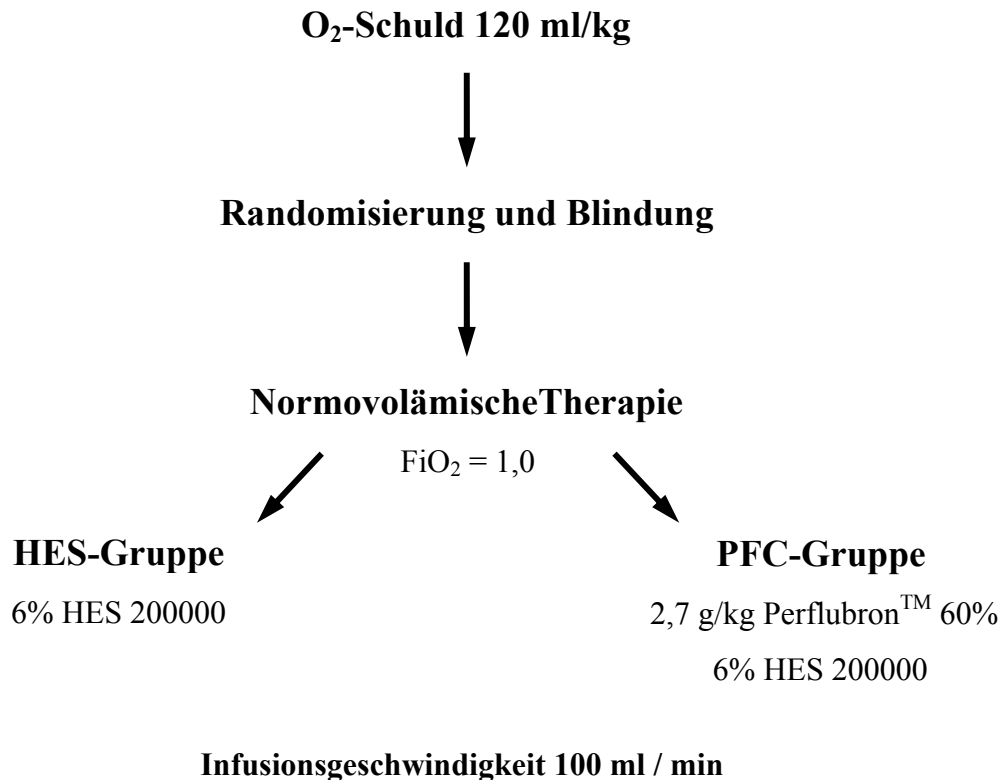


Abb. 15: O₂-Schuld von 120 ml/kg, Randomisierung, Blindung und Therapie.
Alle Tiere wurden mit FiO₂ = 1,0 beatmet. HES-Gruppe: normovolämische Volumentherapie mit 6% HES 200000; PFC-Gruppe: normovolämische Volumentherapie mit 2,7 g/kg Perflubron™ 60% + 6% HES 200000. Infusionsgeschwindigkeiten: 100 ml / min.

Blutvolumen durch Infusion von 6% HES 200000 (Baxter, Unterschleißheim) normovolämisch ersetzt. In der PFC-Gruppe wurden 2,7 g/kg KG Perflubron™ 60% (Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA, USA) i.v. infundiert. Die verbleibende Differenz zum entzogenen Blutvolumen wurde durch 6% HES 200000 ersetzt. Die Infusion der Lösungen erfolgte pumpengesteuert (940 A, Harvard Apparatus, South Natick, MA, USA) mit einer konstanten Geschwindigkeit von 100 ml/min in die V. femoralis sinistra.

Direkt nach Therapie und jeweils 30, 60 und 180 Minuten nach Therapie führten wir weitere Messungen durch (T, 30'pT, 60'pT, 180'pT). Schließlich warteten wir bei jedem Tier ohne weitere Interventionen den Todeseintritt ab.

Am Ende der Versuche wurden Herz, Lunge, Lobus caudatus der Leber und jejunale Mukosa für

die Messung des regionalen Blutflusses mittels Mikrosphären entnommen. Die regionalen Organblutflüsse wurden durch den Codoktoranden Herrn Dr. med. Daniel Bottino bestimmt.

2.7 Messparameter

Neben den gängigen hämodynamischen Parametern Herzzeitvolumen (HZV), Linksventrikulärer Druck (LVP), Mittlerer Arterieller Druck (MAP), Herzfrequenz (HF), Zentralvenöser Druck (ZVD), Pulmonalarterieller Druck (PAP) und Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP), wurden das Blutvolumen und Parameter zur Myokardfunktion und -oxygenierung gemessen (siehe Tab. 4).

Die zentrale Bedeutung für die vorliegende Arbeit bildete die Erhebung der Parameter für Sauerstofftransport und Gewebeeoxygenierung. Es wurden arterielle (a), gemischtvenöse (gv) und koronarvenöse Blutproben (cv) für die Bestimmung von Blutgasen (PO_2 , SO_2 , PCO_2), Hämoglobingehalt (Hb), Säure-Basen-Haushalt (pH, BE, HCO_3^-), Lactat (Lac) und Hämatokrit (Hkt) abgenommen. Weitere, nach Standardformeln berechnete Größen wie Sauerstoffgehalt (CaO_2 , CvO_2), Sauerstoffangebot (DO_2), Sauerstoffverbrauch (VO_2) und Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) wurden abgeleitet. Für die Messung des regionalen Blutflusses wurden fluoreszierende Mikrosphären injiziert. Der globale Sauerstoffverbrauch (VO_2) wurde ermittelt, und die Oxygenierung der jejunalen Darmmukosa direkt durch Messung des Sauerstoffpartialdruckes auf der Organoberfläche (tPO_2) gemessen. Außerdem wurde der intestinale pH-Wert (pHi) bestimmt.

Zu den vier Messzeitpunkten nach Therapie wurden arterielle, gemischtvenöse und koronarvenöse Vollblutproben für die PerflubronTM 60% - Konzentrationsbestimmung abgenommen und tiefgefroren. Die Beatmungsparameter und die rektale Temperatur wurden kontinuierlich registriert. Das Blutvolumen wurde zu Beginn der Messzeitpunkte K, T, 30'pT, 60'pT und 180'pT gemessen. Lediglich zum Zeitpunkt S wurde diese Messung nicht durchgeführt. Alle anderen Parame-

ter wurden zu jedem Messzeitpunkt erhoben. Pro Messzeitpunkt beanspruchte die Datenaufnahme ca. 15 Minuten. Nachfolgend werden ausgewählte Meßmethoden genauer beschrieben.

Hämodynamik

HZV	Aortaler Ultraschall-Flußmeßkopf (Transsonic TC 208)
LVP, LVEDP	Linksventrikulärer Tip-Manometer Katheter (Millar PC 370)
MAP	Aortaler Tip-Manometer Katheter (Millar PC 370)
HF	Siemens (Sirecust 1281)
ZVD	ZVK, Statham-Druckwandler (Viggo-Spectramed)
PAP, PCWP	Swan-Ganz [®] -Thermodilutionskatheter, Statham-Druckwandler
Blutvolumen	Indikator-Verdünnungsmethode (Cardio-Green [®] , Paesel+Lorei)

Sauerstofftransport

Blutgase (art., gv., cv.)	Blutgasanalysegerät (Chiron Diagnostics 800)
PO ₂ , SO ₂ , PCO ₂	
pH	
BE	
HCO ₃ ⁻	
Hb	IL 682 CO-Oximeter [®] (Instrumentation Laboratory)
Hkt	Hämatokrit-Mikrozentrifuge (HämoFuge Hettich)
Regionaler Blutfluß	Fluoreszierende Mikrosphären (FluoSpheres [®] , Molecular Probes)

Gewebeoxygenierung

VO ₂	Deltatrac TM 200 Metabolic Monitor (Datex Hoyer)
Lac	Enzymatische Ultraviolett-Methode (MPR 3 Lactat, Boehringer)
tPO ₂ Darmmukosa	O ₂ -sensitive Clark-Elektrode (MDO SE 11.0, Eschweiler)
pHi	Tonometrie-Katheter (Tonometrics, Worcester)

PerflubronTM 60% - Konzentration

Gaschromatographische Vollblutanalyse
(Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego)

Tab. 4: Übersicht Messparameter, -methoden und -geräte. HZV = Herzzeitvolumen [l/min]; LVP, LVEDP = Linksventrikulärer und Linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]; MAP = Mittlerer Arterieller Druck [mmHg]; HF = Herzfrequenz [min⁻¹]; ZVD = Zentralvenöser Druck [mmHg]; PAP, PCWP = Pulmonalarterieller Druck und Pulmonalkapillärer Verschlußdruck [mmHg]; PO₂ = O₂-Partialdruck [mmHg]; SO₂ = O₂-Sättigung [%]; PCO₂ = CO₂-Partialdruck [mmHg]; BE = Basenüberschuß [mmol/l]; HCO₃⁻ = Hydrogenkarbonat-Konzentration [mmol/l]; Hb = Hämoglobinkonzentration [g/dl]; Hkt = Hämatokrit [%]; VO₂ = O₂-Verbrauch [ml/min]; Lac = Lactat-Konzentration [mmol/l]; tPO₂ = O₂-Gewebesauerstoffpartialdruck [mmHg]; pHi = intestinaler pH.

2.8 Messverfahren

2.8.1 ICG-Indikator-Verdünnungsmethode

Das Blutvolumen wurde mit einer Indikator-Verdünnungsmethode gemessen [21;130]. Als Indikatorfarbstoff diente Indocyaningrün (ICG) (Cardio-Green[®], Paesel+Lorei GmbH & Co, Frankfurt (Main)). ICG ist wasserlöslich, das Molekulargewicht beträgt 774,96. Nach intravenöser Injektion bindet sich ICG rasch an Plasma-Proteine. Der Farbstoff wird nahezu selektiv von den Leberparenchymzellen aufgenommen und vollständig über die Galle ausgeschieden. Die exponentielle Konzentrationsabnahme von ICG im arteriellen Blut kann photometrisch gemessen werden. Das Maximum der spektralen Absorption des Farbstoffs liegt bei 805 nm und ist unabhängig von der Sauerstoff-Sättigung des Blutes.

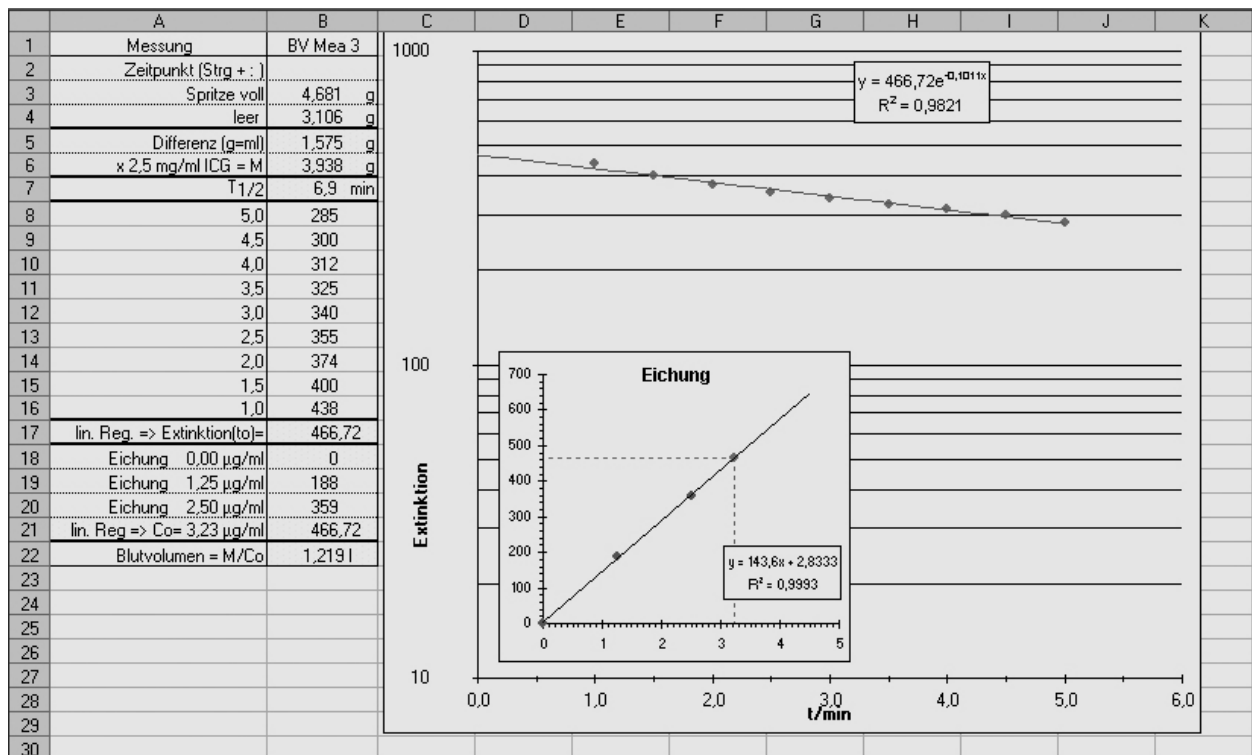


Abb. 16: Blutvolumenmessung mit der ICG-Indikator-Verdünnungsmethode.

1. Extinktionsmessung der Eichproben (0 µg ICG/ml Blut; 1,25 µg ICG/ml Blut; 2,5 µg ICG/ml Blut).
2. Eintragen der Eichwerte in ein Koordinatensystem und Festlegen der Eichgerade.
3. Injektion des Farbstoffs und Messung der Konzentrationsabnahme über die Zeit im Abstand von 30 s.
4. Auftragen der Messwerte in ein halblogarithmisches Koordinatensystem gegen die Zeit t.
5. Anlage der Regressionsgeraden und Bestimmung der Extinktion zum Injektionszeitpunkt.
6. Vergleich mit der Eichgeraden und Bestimmung der ICG-Konzentration zum Injektionszeitpunkt.
7. Blutvolumenberechnung nach untenstehender Formel.

Vor der Blutvolumenmessung stellten wir für die Kalibrierung der Farbstoff-Verdünnungskurven drei Standard-Verdünnungen aus der Cardio-Green®-Stammlösung (2,5 mg ICG/ml) und Vollblut her (0 µg ICG/ml Blut; 1,25 µg ICG/ml Blut; 2,5 µg ICG/ml Blut). Die Extinktion dieser Eichproben wurde photometrisch bestimmt. In einem Koordinatensystem eingetragen, legten wir durch die erhaltenen Werte eine Eichgerade (siehe Abb. 16). Für die Blutvolumenmessung wurde ICG (0,25 mg ICG/kg KG) rasch über den zentralvenösen Katheter injiziert und dieser mit Kochsalzlösung gespült. Anschließend haben wir die Konzentrationsabnahme des Farbstoffs im arteriellen Blut über die Zeit gemessen. Blut aus der linken A. femoralis wurde dafür in die Durchflußküvette eines Absorptionsspektrometers geleitet und die Extinktion bei 805 nm bestimmt. Mit den Messungen wurde eine Minute nach Farbstoffinjektion begonnen; sie wurden für vier Minuten in Abständen von 30 Sekunden durchgeführt. Das entnommene Blut wurde am Ende jeder Extinktionsmessung über die linke V. femoralis zurückgegeben.

Die neun erhaltenen Extinktionswerte trugen wir in einem halblogarithmischen Koordinatensystem gegen die Zeit auf (Excel 5.0a, Microsoft Corporation®). Nach Anlage einer Regressionsgeraden durch die Extinktionswerte konnte auf die (theoretische) Extinktion zum Injektionszeitpunkt geschlossen werden. Diese wurde mit der Eichgeraden verglichen und so die (theoretische) Konzentration des Indikators zum Injektionszeitpunkt ermittelt. Mithilfe der folgenden Formeln konnten wir aus der Konzentration zum Injektionszeitpunkt (C_0), der Menge injizierten ICG's (m) und der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) das Blutvolumen (BV) errechnen:

$$t_{1/2} = (\ln 2) / k$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_t$$

$$C_0 = C_t \cdot e^{kt}$$

$$BV = m / C_0$$

$t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit; k = Eliminationskonstante; t = Zeit nach Injektion von ICG; C_t = Indikatorkonzentration zum Zeitpunkt t ; C_0 = Theoretische Indikatorkonzentration zum Injektionszeitpunkt; m = Injizierte ICG-Menge; BV = Blutvolumen. Formeln nach [269].

2.8.2 Hämodynamik

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit einem Ultraschall-Flußmeßkopf an der Aorta ascendens bestimmt. Der Linksventrikuläre Druck (LVP), der Linksventrikuläre Enddiastolische Füllungsdruck (LVEDP) in Expiration, und der Mittlere Arterielle Druck (MAP) wurden mit elektronischen Tip Manometer Kathetern gemessen. Die Katheter haben wir vor der Messung K in einem mit körperwarmem Wasser gefüllten Druckbehälter mithilfe eines Kalibriersystems (XCALIBER[®], Transducer Calibration System, Gould Inc. Cardiovascular Products Division, Oxnard, CA, USA) geeicht. Die Herzfrequenz (HF) wurde durch automatische Zählung der R-Zacken im EKG registriert. Den Zentralen Venendruck (ZVD) haben wir mit einem Zentralvenösen Katheter (ZVK) gemessen, der über die linke V. femoralis vorgeschoben wurde. Der Pulmonalarterielle Druck (PAP) sowie der Pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) wurden mithilfe eines über die linke V. jugularis externa eingeschwemmten Swan-Ganz[®]-Thermodilutionskatheters gemessen. Der ZVK und der Swan-Ganz[®]-Katheter waren flüssigkeitsgefüllt und mit Statham P23Db Druckwandlern (Viggo-Spectramed, Oxnard, CA, USA) konnektiert, welche in Vorhofhöhe positioniert und gegen den atmosphärischen Druck abgeglichen waren. Die hämodynamischen Parameter wurden im Abstand von vier Millisekunden gemessen und mit einer A/D-Wandlerkarte (A/D ME-26, Meilhaus Electronic, Puchheim) digitalisiert. Für die einzelnen Messzeitpunkte wurden die Daten über 15 Sekunden rechnergestützt aufgezeichnet und die Mittelwerte berechnet. Am Ende der Versuche wurden die Messwerte rechnerisch um eine - als linear angenommene - Nullpunktdrift korrigiert (MEDUSE interactive software, Dr. H Zeintl, Heidelberg).

2.8.3 Sauerstofftransport

2.8.3.1 Arterielle und gemischtvenöse Blutproben

Mit Trockenheparinspritzen (Arterial Blood Sampler, Bayer, Fernwald) wurde arterielles Blut aus der Aorta abdominalis und gemischtvenöses Blut aus der A. pulmonalis abgenommen. Der

Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (PO_2 , PCO_2), die Sauerstoffsättigung (SO_2) sowie die Parameter des Säure/Basenhaushaltes pH, Basenüberschuß (BE) und Bikarbonatkonzentration (HCO_3^-), wurden mit einem Blutgasmessgerät (Chiron Diagnostics 860, Fernwald) gemessen. Den Hämoglobingehalt und die Konzentrationen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin haben wir mit einem IL 682 CO-Oximeter[®] (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA) absorptionsspektrophotometrisch bestimmt. Das Absorptionsmaximum von Hundehämoglobin wurde durch vorherige Eichung des CO-Oximeters[®] berücksichtigt. Die Lactatkonzentration in arteriellem und gemischtvenösem Plasma haben wir mit der enzymatischen Ultraviolett-methode (MPR 3 Lactat, Boehringer, Mannheim) gemessen. Die Bestimmung des Hämatokrit erfolgte durch fünfminütiges Zentrifugieren (Hämo-fuge, Hettich, Tuttlingen) von vier Vollblutproben und Errechnung des Mittelwertes. Die Perflubron-Konzentration in Vollblutproben wurde gaschromatographisch von Alliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, bestimmt.

2.8.3.2 Abgeleitete Größen

Zur Berechnung von Größen des Sauerstofftransports, bzw. dafür erforderlicher Bezugsgrößen und Indizes verwendeten wir nachfolgend dargestellte Formeln.

Körperoberfläche

Die Körperoberfläche dient als Bezugsgröße für die Bestimmung verschiedener Indizes und wird für den Hund nach folgender Formel berechnet [136]:

$$KO = (10^3 \cdot KG)^{2/3} 11,2 \cdot 10^{-4}$$

KO = Körperoberfläche [m^2]; KG = Körpergewicht [kg]; 11,2 = Konstante für Spezies Hund.

Herzzeitvolumenindex

Abgeleitete Größen des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung werden in Bezug auf den Herzzeitvolumenindex berechnet, dieser ergibt sich aus folgender Formel:

$$\text{HZVI} = \text{HZV} / \text{KO}$$

CaO₂

Der arterielle O₂-Gehalt CaO₂ addiert sich jeweils aus dem O₂-Gehalt von Hämoglobin und der physikalisch gelösten O₂-Menge im arteriellen Blut. Unter Normalbedingungen besteht die physikalisch gelöste O₂-Menge aus dem im Plasma gelösten O₂. Nach Infusion von PerflubronTM 60% setzt sich der CaO_{2(Phys)} aus der Summe von in Plasma und in PFC gelöstem O₂ zusammen. Neben den absoluten Werten berechneten wir auch die relativen Anteile des an Hb-gebundenen, des insgesamt physikalisch gelösten, sowie des in Plasma und in PFC gelösten O₂ am CaO₂. Es gelten die in Tab. 5 aufgelisteten Formeln.

Arterieller O ₂ -Gehalt [mlO ₂ /dl]		Relative Anteile [%]	
CaO ₂	= CaO _{2(Hb)} + CaO _{2(Phys)}		
CaO _{2(Hb)}	= Hb · SaO ₂ · 1,34	CaO ₂ % _(Hb)	= (CaO _{2(Hb)} / CaO ₂) · 100
CaO _{2(Phys)}	= CaO _{2(Plasma)} + CaO _{2(PFC)}	CaO ₂ % _(Phys)	= (CaO _{2(Phys)} / CaO ₂) · 100
CaO _{2(Plasma)}	= 0,003 · PaO ₂	CaO ₂ % _(Plasma)	= (CaO _{2(Plasma)} / CaO ₂) · 100
CaO _{2(PFC)}	= (0,53 · cPFC · PaO ₂) / (1,92 · 760)	CaO ₂ % _(PFC)	= (CaO _{2(PFC)} / CaO ₂) · 100

Tab. 5: Formeln zur Berechnung des arteriellen O₂-Gehaltes CaO₂, sowie des absoluten und prozentualen Beitrags von an Hb-gebundenem, insgesamt physikalisch gelöstem, in Plasma und PFC gelöstem O₂ zum CaO₂.

Hb = Hämoglobinkonzentration; SaO₂ = arterielle O₂-Sättigung von Hb; 1,34 = O₂-Bindungskapazität von Hb; 0,003 = O₂-Löslichkeit in Plasma bei 37 °C; PaO₂ = arterieller O₂-Partialdruck; 0,53 = O₂-Löslichkeit [ml O₂] in PerflubronTM 60% bei PO₂ = 760 mmHg und Temperatur = 37 °C; cPFC = PFC-Konzentration; 1,92 = Dichte von PerflubronTM 60% [g/dl].

DO₂I

Das globale O₂-Angebot DO₂I errechnet sich aus dem Produkt von CaO₂ und HZVI. Für die Analyse des O₂-Transports muß zwischen dem Angebot von an Hb gebundenem und dem Angebot von physikalisch gelöstem O₂ differenziert werden. Dieses setzt sich wiederum aus dem O₂-Angebot von Plasma und PFC zusammen. Die Berechnung dieser Anteile ist jeweils als absoluter Beitrag [ml O₂ / min] und relativer Anteil [%] möglich (siehe Tab. 6).

Globales O ₂ -Angebot [ml O ₂ / min]		Relative Anteile [%]	
DO ₂ I	= CaO ₂ · HZVI		
DO ₂	= CaO ₂ · HZV / KG		
DO ₂ I _(Hb)	= CaO _{2(Hb)} · HZVI	DO ₂ I% _(Hb)	= (DO ₂ I _(Hb) / DO ₂ I) · 100
DO ₂ I _(Phys)	= DO ₂ I _(Plasma) + DO ₂ I _(PFC)	DO ₂ I% _(Phys)	= (DO ₂ I _(Phys) / DO ₂ I) · 100
DO ₂ I _(Plasma)	= CaO _{2(Phys)} · HZVI	DO ₂ I% _(Plasma)	= (DO ₂ I _(Plasma) / DO ₂ I) · 100
DO ₂ I _(PFC)	= CaO _{2(PFC)} · HZVI	DO ₂ I% _(PFC)	= (DO ₂ I _(PFC) / DO ₂ I) · 100

Tab. 6: Formeln zur Berechnung des globalen O₂-Angebotes in Bezug auf die Körperoberfläche (DO₂I) und in Bezug auf das Körpergewicht (DO₂), sowie des absoluten und prozentualen Beitrags von an Hb-gebundenem, insgesamt physikalisch gelöstem, in Plasma und PFC gelöstem O₂ zum DO₂I.

Intestinal-mukosale DO₂

Mithilfe des arteriellen O₂-Gehaltes und des Blutflusses in der Dünndarmmukosa berechneten wir das lokale O₂-Angebot in der Mukosa (siehe Tab. 7).

Mukosales O ₂ -Angebot [ml O ₂ / min]		Relative Anteile [%]	
DO _{2muc}	= (CaO ₂ · BF _{muc}) / 100		
DO _{2muc(Hb)}	= (CaO _{2(Hb)} · BF _{muc}) / 100	DO ₂ % _{muc(Hb)}	= (DO _{2muc(Hb)} / DO _{2muc}) · 100
DO _{2muc(Phys)}	= DO _{2muc(Plasma)} + DO _{2muc(PFC)}	DO ₂ % _{muc(Phys)}	= (DO _{2muc(Phys)} / DO _{2muc}) · 100
DO _{2muc(Plasma)}	= (CaO _{2(Plasma)} · BF _{muc}) / 100	DO ₂ % _{muc(Plasma)}	= (DO _{2muc(Plasma)} / DO _{2muc}) · 100
DO _{2muc(PFC)}	= (CaO _{2(PFC)} · BF _{muc}) / 100	DO ₂ % _{muc(PFC)}	= (DO _{2muc(PFC)} / DO _{2muc}) · 100

Tab. 7: Formeln zur Berechnung des lokalen O₂-Angebotes in der Dünndarmmukosa DO_{2muc}, sowie des absoluten und prozentualen Beitrags von an Hb-gebundenem, insgesamt physikalisch gelöstem, in Plasma und PFC gelöstem O₂ zum DO_{2muc}. BF_{muc} = Blutfluß in der Darmmukosa [ml / (g · min)].

2.8.3.3 Fluoreszierende Mikrosphären

Den regionalen Blutfluß in der Dünndarmmukosa haben wir mit fluoreszierenden Mikrosphären (FluoSpheres[®], Molecular Probes, Leiden, Niederlande) bestimmt. Die Mikrosphären (entsprechend $1,0 \cdot 10^6$ Mikrosphären / ml FluoSpheres[®]) haben einen Durchmesser von 15 µm. Sie sind in sieben unterschiedlichen Farben erhältlich, so dass während eines einzigen Experimentes der regionale Blutfluß mehrfach gemessen werden kann. Vor Injektion wurden die Suspensionen mittels Ultraschall und Vortex (Lenco Instruments B.V., Breda, Niederlande) sorgfältig dispergiert und im Verhältnis 1:1 mit 0,9% NaCl gemischt.

Zu jedem Messzeitpunkt haben wir pro Tier 5 Millionen fluoreszenzmarkierte Mikrosphären innerhalb von 50 Sekunden in den linken Vorhof injiziert (siehe Abb. 17). Anschließend wurde das Infusionsbesteck mit 5 ml 0,9% NaCl nachgespült, um dem Tier alle Mikrosphären zu infundieren.

Abhängig von der relativen Perfusion verschiedener Organe werden die Mikrosphären unterschiedlich auf die Gewebe verteilt und embolisieren hier aufgrund ihrer Größe einen Teil des Kapillarnetzes. Zeitgleich mit Injektionsbeginn wurde die pumpengesteuerte Abnahme (940 A, Harvard Apparatus, South Natick, MA, USA) einer Referenzprobe aus der linken A. femoralis gestartet und mit einem konstanten Fluss von 3,24 ml/min über drei Minuten fortgesetzt. Diese mit einem definierten Fluß entnommene Referenzprobe simulierte ein Referenzorgan. Um eine Koagulation der Referenzproben zu vermeiden, wurden vor Probenentnahme die Spritzen mit dem Gerinnungshemmer CPDA befüllt (2 ml CPDA / 10 ml Blut). Das entzogene Blut haben wir normovolämisch durch autologes Blut ersetzt.

Am Ende des Versuches wurde neben Herz, Leber und Lunge auch der Dünndarm entnommen. Er wurde sorgfältig vom Mesenterium abpräpariert und unter fließendem Wasser gereinigt. Anschließend wurde die Mukosa abpräpariert und in Formalin 10% fixiert. Je Experiment konnten wir ca. 16 Mukosa-Proben gewinnen.

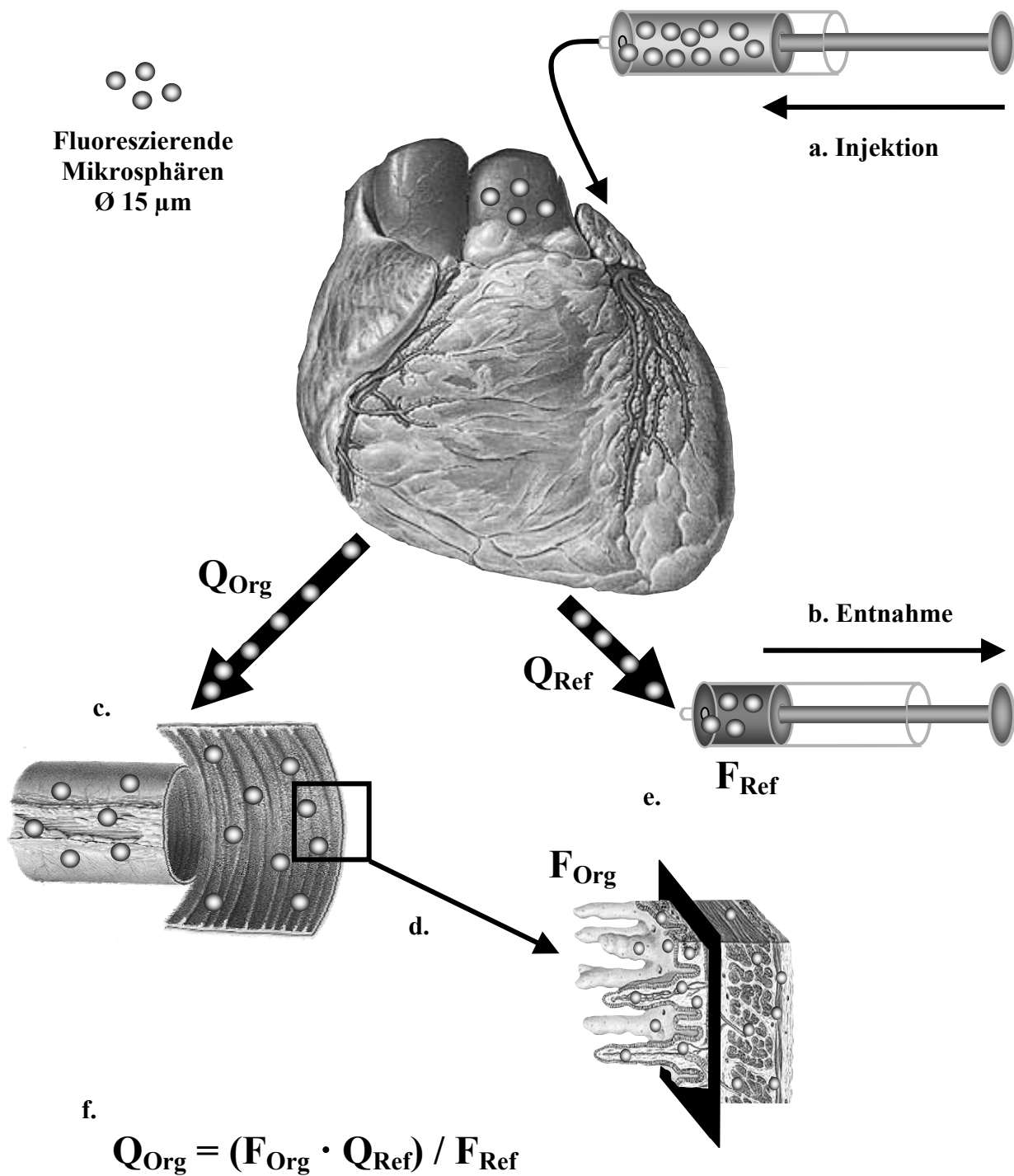


Abb. 17: Prinzip der regionalen Blutflussmessung.

- Injektion fluoreszierender Mikrosphären über 50 s in den linken Vorhof.
- Zeitgleich Abnahme der Referenzprobe mit konstantem Fluß $Q_{Ref} = 3,24 \text{ ml/min}$ über 3 min.
- Embolisation der Mikrostrombahn durch Mikrosphären abhängig vom Organblutfluß Q_{Org} .
- Organentnahme und –dissektion, Präparation der Dünndarmmukosa.
- Fluoreszenzmessung in der arteriellen Referenzprobe F_{Ref} und der Organprobe F_{Org} .
- Berechnung des Blutflusses in der Organprobe Q_{Org} .

Die erforderlichen Arbeitsschritte der Mikrosphärengewinnung aus den Organproben und die Fluoreszenzmessung sind von Mitarbeitern des ICF detailliert beschrieben [241;299;301]. Um bei der Extraktion der Mikrosphären aus den Organproben einen Verlust von Mikrosphären zu vermeiden, wurden die Organproben in spezielle SPU's (sample-processing units, SEFAR, Rueschlicon, Schweiz) eingebracht und alle weiteren Arbeitsschritte mithilfe dieser Behältnisse durchgeführt [240].

Nach Wiegen der Proben lösten wir das organische Gewebe mit einer Lösung aus 4 N KOH (224,4 g KOH / 1000 ml) und 2% Tween 80 (10 ml / 1000 ml KOH) auf. Diese wässrige Phase wurde mit 1,5 ml Isopropanol 100% überschichtet. Zur Beschleunigung der Lyse wurden die Proben in speziellen Stahlbehältnissen luftdicht verschlossen und in einer Heizspule (Perkin-Elmer, Überlingen) für sechs Stunden auf 60 °C erhitzt. Während dieses Vorgangs sammelten sich die fluoreszierenden Mikrosphären an der Phasengrenze zwischen Kalilauge und Isopropanol. Das Lysat wurde schließlich mit einer Vakuumpumpe (max. 400 hPa Sog) abgesaugt. Die Mikrosphären wurden dabei von den Maschen der Filtereinheit (Maschenweite 7 µm) zurückgehalten. Um Rückstände der Kalilauge zu neutralisieren, wurde unter weiterem Sog die SPU mit den abfiltrierten Mikrosphären mit 20 ml Phosphatpuffer (29,9 g K₂HPO₄ / 800 ml H₂O + 5,88 g KH₂PO₄ / 200 ml H₂O; pH = 7,4) ausgespült. Schließlich wurden die Filter mit den Mikrosphären durch dreiminütige Zentrifugation bei 4000 U/min getrocknet.

Zur Gewinnung der fluoreszierenden Farbstoffe aus dem Inneren der Mikrosphären, lösten wir die Mikrosphären mit 1 ml Cellosolve (2-Ethoxyethylacetat) auf. Die freigewordenen Fluoreszenz-Farbstoffe wurden bei 4000 U/min für drei Minuten in die sample-unit abzentrifugiert.

Die arteriellen Referenzproben konnten ohne Lysevorgang direkt gefiltert werden. Die Spritze und das Filtergefäß wurden lediglich mit einer Lösung aus Aqua destillata und 2% Tween gespült.

Die Fluoreszenzintensität in den Proben wurde mithilfe eines Lumineszenz-Spektrometers (LS50B, Perkin-Elmer, Überlingen), eines Autosamplers (AS90/91, Perkin-Elmer), einer

Diluter-Station (DS6, Perkin-Elmer) sowie der zugehörigen Software (FLWinLab, Perkin-Elmer) gemessen. Die Messvorgänge waren durch einen speziell entwickelten Roboter (Zymate XP, Zymark Laboratory Robot, Idstein) automatisiert [300;301].

Der Blutfluß in der Organprobe wurde anhand der in Abb. 17 stehenden Formel aus der Fluoreszenz in der Organprobe, der Fluoreszenz in der arteriellen Referenzprobe und des Flusses der arteriellen Referenzprobe berechnet.

2.8.4 Gewebeoxygenierung

2.8.4.1 Metabolischer Monitor

Der basale Sauerstoffverbrauch zum Messzeitpunkt Kontrolle und die Sauerstoffschuld im Schock wurden indirekt kalorimetrisch mit einem metabolischen Monitor (DeltatracTM II MBM-200, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) gemessen. Der DeltatracTM wurde vor Versuchsbeginn

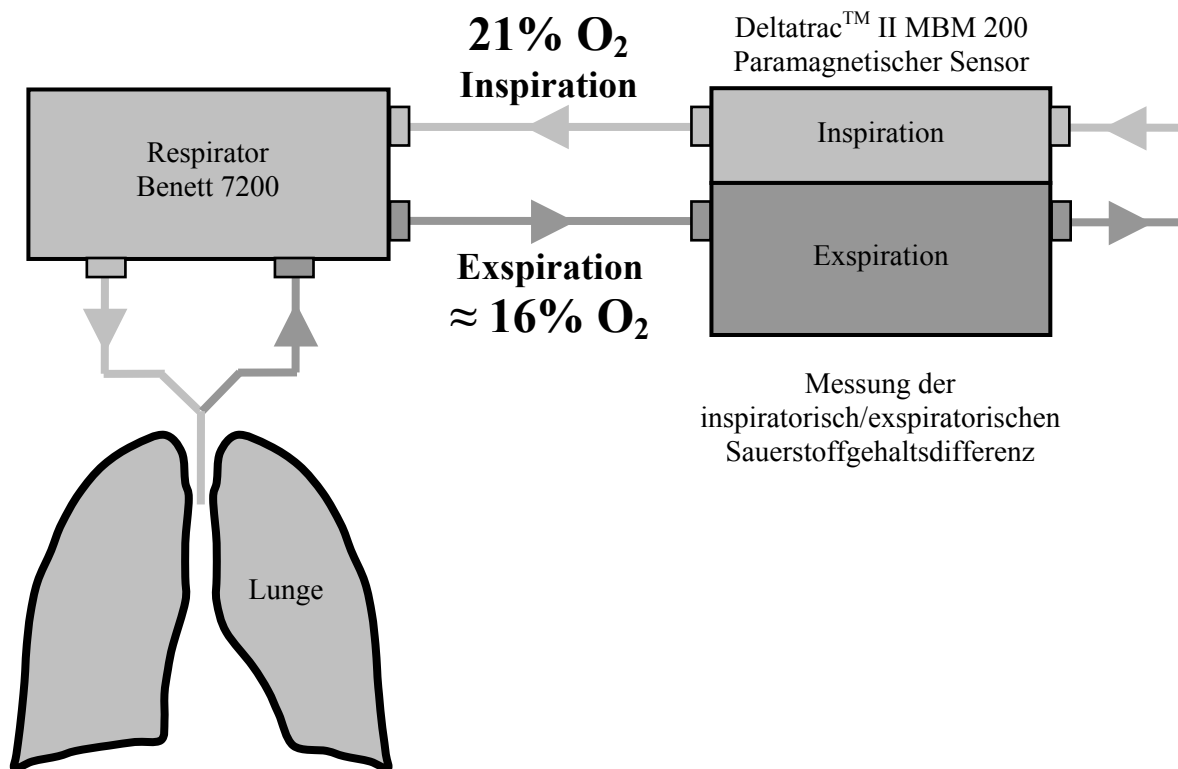


Abb. 18: Messanordnung zur Bestimmung der inspiratorisch/expiratorischen O₂-Gehaltsdifferenz mit dem DeltatracTM II MBM-200.

geeicht (QUICK CAL™ Calibration Gas, Datex Engstrom, Helsinki, Finnland) und an das Ein- und Auslassventil des Beatmungsgerätes angeschlossen (siehe Abb.18). Das Kernstück des Deltatrac™ ist ein paramagnetischer Sensor.

Das Messprinzip beruht auf der paramagnetischen Eigenschaft von Sauerstoff, welche durch die zwei unpaaren Elektronen in der äußeren Hülle des Sauerstoff-Moleküls hervorgerufen wird [20;233]. Leitet man sauerstoffhaltiges Gas durch ein Magnetfeld, so ändert sich das Gasvolumen. In einem pulsierenden Magnetfeld entstehen durch die aufeinanderfolgenden Volumenänderungen des Gases Druckwellen, deren Amplitude proportional ist zum Sauerstoffpartialdruck des Gases [243]. Andere Gase (N_2 , H_2O , CO_2), die im natürlichen Atemgasgemisch enthalten sind, sind diamagnetisch.

Während der Messung mittelt der Deltatrac™ den Unterschied zwischen in- und expiratorischer

The screenshot shows the WinCollect IV software window. At the top, there are tabs: '1) Ausgangswerte' (selected), '2) Online-Verbindung zu DeltaTrac II', 'Manuelle Dateneingabe', and 'Die letzten 5 Roh-Daten'. Below the tabs, a text box states: 'Grundlegende Werte für die Berechnung der O2-Schuld. Muß für jeden Versuch eingestellt werden. Danach: Daten neu berechnen!'. There are input fields for 'Standard VO2' (80), 'Messung Start' (08:00), 'Body weight' (15), 'Start O2-Debt' (0), and 'Messung Stop' (18:00). A 'Jetzt berechnen' button is present. Below this, the 'Information' panel on the left shows 'Anzahl Messwerte: 0', 'Werte für Berechnung (=Minuten): 0', and 'Benötigte Zeit für Berechnung: 0 ms'. The 'Berechnungen' panel on the right displays 'cumulative oxygen debt' as 0,00 [mL/Kg BW] and 'oxygen debt rate' as 0,00 [mL/min*kg BW].

Parameter	Value	Unit
Standard VO2	80	
Messung Start	08:00	
Body weight	15	
Start O2-Debt	0	
Messung Stop	18:00	
Jetzt berechnen		
[mL/Kg BW], Eingabe OHNE Vorzeichen!		
Information		
Letzter Messwert:		
Anzahl Messwerte:	0	
Werte für Berechnung (=Minuten)	0	
Benötigte Zeit für Berechnung:	0 ms	
Berechnungen		
cumulative oxygen debt	0,00	[mL/Kg BW]
oxygen debt rate	0,00	[mL/min*kg BW]

Abb. 19: Computergestützte Ermittlung der kumulativen Sauerstoffschuld. Eintragen des Körpergewichts und des basalen O₂-Verbrauchs. Minütliche Übermittlung des aktuellen O₂-Verbrauchs durch den Deltatrac™. Online-Bestimmung der kumulativen Sauerstoffschuld und der Sauerstoffschuldrate.

Sauerstoff-Konzentration über jeweils eine Minute und errechnet den Sauerstoffverbrauch (VO_2) über das Atemminutenvolumen. Der basale VO_2 des jeweiligen Tieres wurde aus den während der Stabilisierungsphase bestimmten Messwerten ermittelt. Der Sauerstoffbedarf zu Kontrollbedingungen betrug $118 \pm 8 \text{ ml O}_2 / (\text{m}^2 \cdot \text{min})$. Die kumulative Sauerstoffschuld im Schock wurde minütlich bestimmt, indem die Differenz aus basalem VO_2 und aktuellem VO_2 computergestützt (Excel 5.0a, Microsoft Corporation®) über die Zeit integriert wurde (siehe Abb. 19).

2.8.4.2 Abgeleitete Größen

Für die Analyse der Gewebeoxygenierung wurden nachfolgende Parameter berechnet. Wie oben beschrieben, haben wir für die Bestimmung der gemischtvenösen Blutgase (SvO_2 und PvO_2) Blutproben über den Pulmonalkatheter entnommen und sie im Blutgasmessgerät analysiert.

CvO_2

Analog zum CaO_2 bestimmten wir den gemischtvenösen O_2 -Gehalt CvO_2 . Es wurden die absoluten Werte und relativen Anteile des an Hb-gebundenen, des insgesamt physikalisch gelösten, sowie des in Plasma und in PFC gelösten O_2 am CvO_2 ermittelt (siehe Tab. 8).

Gemischtvenöser O_2 -Gehalt [mlO_2/dl]		Relative Anteile [%]	
CvO_2	$= \text{CvO}_{2(\text{Hb})} + \text{CvO}_{2(\text{Phys})}$		
$\text{CvO}_{2(\text{Hb})}$	$= \text{Hb} \cdot \text{SvO}_2 \cdot 1,34$	$\text{CvO}_2\%_{(\text{Hb})}$	$= (\text{CvO}_{2(\text{Hb})} / \text{CvO}_2) \cdot 100$
$\text{CvO}_{2(\text{Phys})}$	$= \text{CvO}_{2(\text{Plasma})} + \text{CvO}_{2(\text{PFC})}$	$\text{CvO}_2\%_{(\text{Phys})}$	$= (\text{CvO}_{2(\text{Phys})} / \text{CvO}_2) \cdot 100$
$\text{CvO}_{2(\text{Plasma})}$	$= 0,003 \cdot \text{PvO}_2$	$\text{CvO}_2\%_{(\text{Plasma})}$	$= (\text{CvO}_{2(\text{Plasma})} / \text{CvO}_2) \cdot 100$
$\text{CvO}_{2(\text{PFC})}$	$= (0,53 \cdot \text{cPFC} \cdot \text{PvO}_2) / (1,92 \cdot 760)$	$\text{CvO}_2\%_{(\text{PFC})}$	$= (\text{CvO}_{2(\text{PFC})} / \text{CvO}_2) \cdot 100$

Tab. 8: Formeln zur Berechnung des gemischtvenösen O_2 -Gehaltes CvO_2 , sowie des absoluten und prozentualen Beitrags von an Hb-gebundenem, insgesamt physikalisch gelöstem, in Plasma und PFC gelöstem O_2 zum CvO_2 .

Hb = Hämoglobinkonzentration; SvO_2 = gemischtvenöse O_2 -Sättigung von Hb; 1,34 = O_2 -Bindungskapazität von Hb; 0,003 = O_2 -Löslichkeit in Plasma bei 37 °C; PvO_2 = gemischtvenöser O_2 -Partialdruck; 0,53 = O_2 -Löslichkeit [ml O_2] in Perflubron™ 60% bei $\text{PO}_2 = 760 \text{ mmHg}$ und Temperatur = 37 °C; cPFC = PFC-Konzentration; 1,92 = Dichte von Perflubron™ 60% [g/dl].

O_2ER

Die O_2 -Extraktionsrate O_2ER ist ein Maß für die O_2 -Ausschöpfung des Blutes in den Geweben. Wir haben die O_2ER aus Vollblut und die Extraktionsrate des an Hb-gebundenen, des physikalisch gelösten, sowie des im Plasma und PFC gelösten O_2 nach den in Tab. 9 aufgeführten Formeln berechnet.

O_2 -Extraktionsrate [%]

O_2ER	$= [(CaO_2 - CvO_2) / CaO_2] \cdot 100$
$O_2ER_{(Hb)}$	$= [(CaO_{2(Hb)} - CvO_{2(Hb)}) / CaO_{2(Hb)}] \cdot 100$
$O_2ER_{(Phys)}$	$= [(CaO_{2(Phys)} - CvO_{2(Phys)}) / CaO_{2(Phys)}] \cdot 100$
$O_2ER_{(Plasma)}$	$= [(CaO_{2(Plasma)} - CvO_{2(Plasma)}) / CaO_{2(Plasma)}] \cdot 100$
$O_2ER_{(PFC)}$	$= [(CaO_{2(PFC)} - CvO_{2(PFC)}) / CaO_{2(PFC)}] \cdot 100$

Tab. 9: Formeln zur Berechnung der O_2ER aus Vollblut, von an Hb-gebundenem, physikalisch gelöstem, sowie in Plasma und PFC gelöstem O_2 .

VO_2I

Während der Präparation, der Stabilisierungsphase und im Schock haben wir den Sauerstoffverbrauch wie oben beschrieben mit dem DeltatracTM gemessen. Der basale O_2 -Verbrauch als Ausgangspunkt für die Schockinduktion wurde während der Stabilisierungsphase ermittelt.

Die indirekte Kalorimetrie ergibt jedoch nur bis zu einer $FiO_2 = 0,6$ valide Ergebnisse [68;313;330], weshalb wir mit Beginn der Therapie und Beatmung mit $FiO_2 = 1,0$ den globalen O_2 -Verbrauch VO_2I nach dem Fick'schen-Prinzip berechnet haben. Analog zum globalen O_2 -Angebot haben wir auch den Verbrauch von an Hb-gebundenem, physikalisch gelöstem und des in Plasma und PFC gelöstem O_2 gesondert berechnet (siehe Tab. 10).

Globaler O ₂ -Verbrauch [ml O ₂ / min]		Relative Anteile [%]	
VO ₂ I	= (CaO ₂ - CvO ₂) · HZVI		
VO ₂ I _(Hb)	= (CaO _{2(Hb)} - CvO _{2(Hb)}) · HZVI	VO ₂ I% _(Hb)	= (VO ₂ I _(Hb) / VO ₂ I) · 100
VO ₂ I _(Phys)	= VO ₂ I _(Plasma) + VO ₂ I _(PFC)	VO ₂ I% _(Phys)	= (VO ₂ I _(Phys) / VO ₂ I) · 100
VO ₂ I _(Plasma)	= (CaO _{2(Plasma)} - CvO _{2(Plasma)}) · HZVI	VO ₂ I% _(Plasma)	= (VO ₂ I _(Plasma) / VO ₂ I) · 100
VO ₂ I	= (CaO _{2(PFC)} - CvO _{2(PFC)}) · HZVI	VO ₂ I% _(PFC)	= (VO ₂ I _(PFC) / VO ₂ I) · 100

Tab. 10: Formeln zur Berechnung des globalen O₂-Verbrauches VO₂I, sowie des absoluten und prozentualen Beitrags von an Hb-gebundenem, insgesamt physikalisch gelöstem, in Plasma und PFC gelöstem O₂ zum VO₂I.

2.8.4.3 MDO-Elektrode

Den Gewebesauerstoffpartialdruck (tPO₂) auf der Mukosaoberfläche des Jejunums haben wir polarographisch mit zwei Mehrdraht-Dortmund-Oberflächen-Elektroden (MDO-Elektrode SE 11.0, Eschweiler, Kiel) gemessen.

Polarographisches Messprinzip

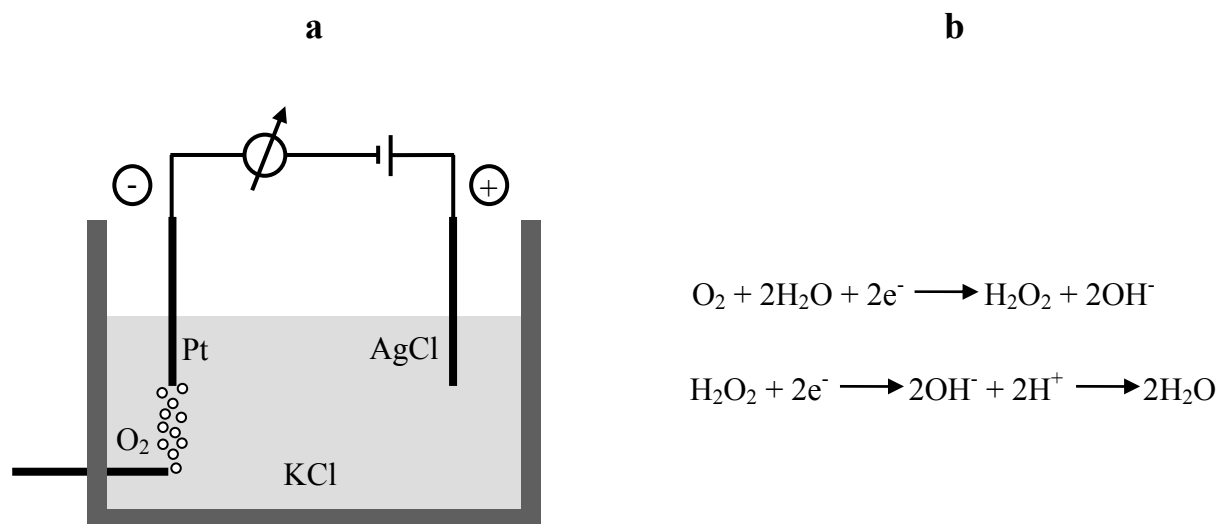


Abb. 20: Polarographisches Messprinzip.

a. Schema der Messanordnung mit Elektrolyt-Lösung (KCl), physikalisch gelöstem O₂, Messkathode (Pt), Referenzanode (AgCl), Spannungsquelle und Amperemeter.

b. Gleichungen zur O₂-Reduktion [93].

Polarographische Sonden funktionieren nach folgendem Prinzip (siehe Abb. 20a): Die Kathode und Anode einer bipolaren Elektrode werden in eine Elektrolytlösung (KCl) getaucht und über eine Spannungsquelle und ein Amperemeter verbunden. Nach Anlage einer geeigneten Spannung wird Sauerstoff an der Kathode reduziert (s. Abb. 20b). Dadurch wird ein Stromfluss induziert, der von der Sauerstoff-Konzentration in der Lösung abhängig ist [131].

Polarisationsspannung, Polarogramm und Eichkurve

Für die quantitative Bestimmung des PO_2 in der Messlösung ist eine geeignete Polarisationsspannung erforderlich. Sie wird durch Erstellung eines Polarogramms bestimmt (s. Abb. 21a): Bei konstantem PO_2 in der Messlösung und Erhöhung der angelegten Spannung wird die Stromstärke aufgezeichnet. Für unterschiedliche Sauerstoffpartialdrücke wird diese Messung wiederholt. Die registrierte Stromstärke steigt mit Erhöhung der angelegten Spannung solange an, bis sie ausreicht, um alle sich an der Kathodenoberfläche befindenden O_2 -Moleküle zu reduzieren,

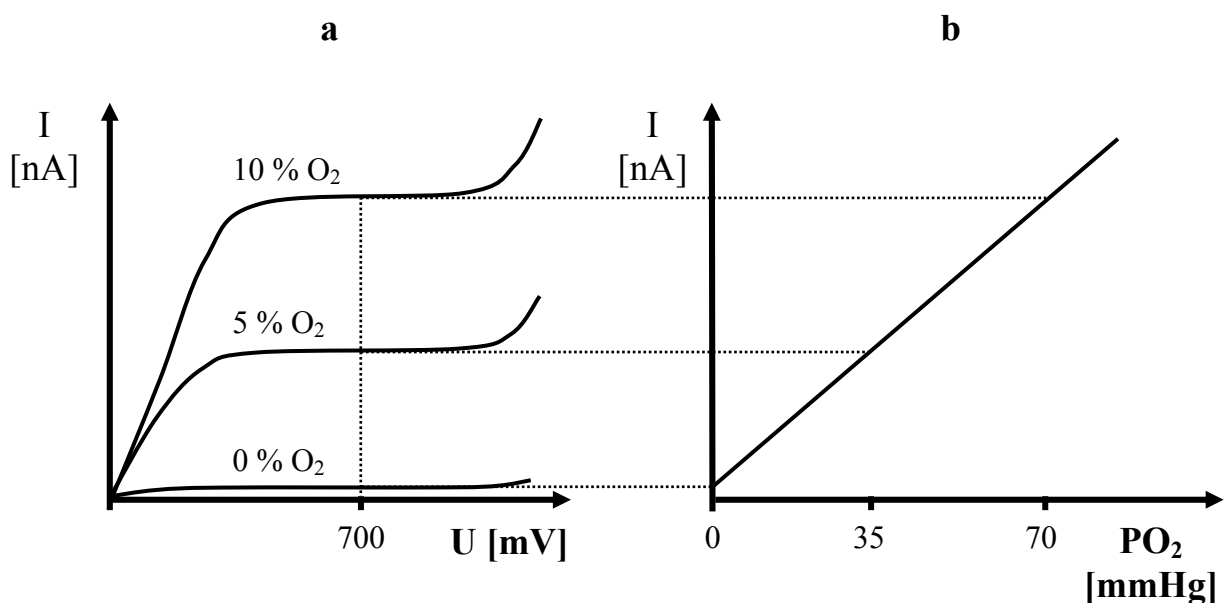


Abb. 21: Schematische Darstellungen:

a. Polarogramme bei verschiedenem O_2 -Gehalt (0 %, 5 %, 10 %).

b. Eichkurve einer polarographischen Sonde, erstellt aus den gemessenen Stromstärken bei verschiedenen O_2 -Partialdrücken und einer Polarisationsspannung von 700 mV.

also der sogenannte Diffusionsgrenzstrom erreicht ist. Im Plateaubereich der erstellten Kurven ist deshalb der PO_2 an der Kathodenoberfläche gleich null. Die Stromstärke hängt jetzt nicht von der angelegten Spannung, sondern allein von der Menge nachdiffundierenden Sauerstoffs ab. Der gemessene Strom ist proportional zur Sauerstoff-Druckdifferenz und somit proportional zum PO_2 in der Lösung. Bei Erhöhung der Spannung jenseits der Plateaus werden neben Sauerstoff auch andere Stoffe reduziert. Trägt man die Stromstärken, die in den Plateauphasen bei einer bestimmten Polarisationsspannung gemessen wurden, gegen die zugehörigen Sauerstoffpartialdrücke auf, so erhält man die Eichkurve der verwendeten Elektrode (siehe Abb. 21b) [93].

MDO-Elektrode SE 11.0

Die von unserer Arbeitsgruppe verwendete MDO-Elektrode SE 11.0 (siehe Abb. 22) ist eine Weiterentwicklung der erstmals von Kessler und Grunewald [161] beschriebenen Oberflächen-elektrode. Die SE 11.0 besteht aus acht in einen Glaszylinder eingearbeiteten Platinkathoden (\emptyset 15 μ m) und einer einzelnen, ringförmig angeordneten Ag/AgCl-Anode. Nach dem „Clark-Prinzip“ [47] sind die Elektroden von einer dünnen Elektrolytschicht (0,7 M KCl-Lösung) umgeben, die durch eine Cuprophane-Membran (12 μ m) stabilisiert wird. Die Messkammer wird nach außen von einer sauerstoffpermeablen Teflonmembran (12 μ m) abgeschlossen, welche mit zwei Gummi-Ringen an der Außenseite der Sonde befestigt wird. Der Einsatz beider Membranen schützt die Elektroden vor unerwünschten Einflüssen aus dem Messmedium, z.B. Proteinauflagerungen und mechanischen Einwirkungen [49].

Analog des oben beschriebenen Prinzips diffundiert Sauerstoff von der Gewebeoberfläche durch die Teflonmembran in die Messkammer und induziert bei einer angelegten Polarisationsspannung von -700 mV einen Reduktionsstrom, der dem tPO_2 proportional ist.

Die Messsignale der MDO-Elektroden wurden über einen speziellen Verstärker (MIB, R. Mannhart, Steindorf) und eine A/D-Wandlerkarte an einen PC weitergeleitet und mithilfe von Dasylab V3.5 lite (Datalog Systeme GmbH, Mönchengladbach) erfasst.

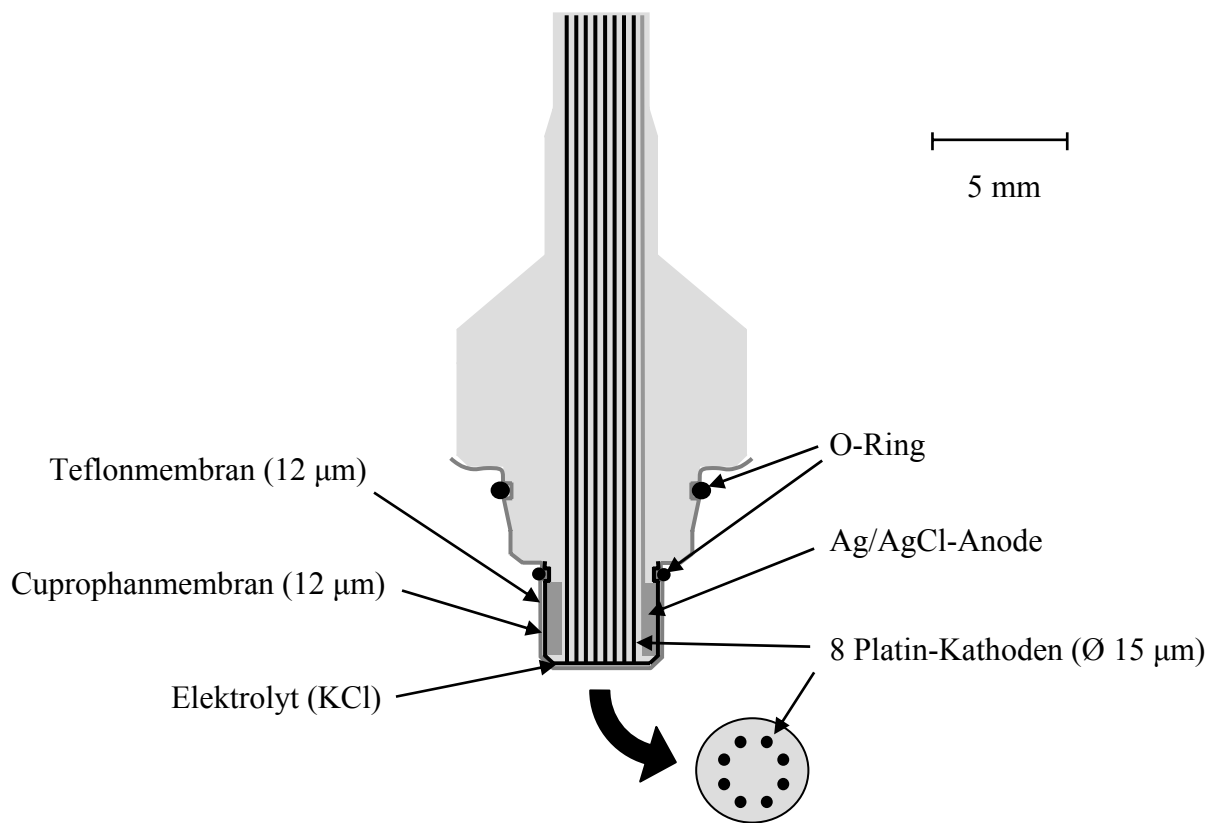


Abb. 22: MDO-Elektrode SE 11.0 im Querschnitt.

Präparation der Sonden

Vor jedem Experiment haben wir die beiden Sonden sorgfältig vorbereitet. Zunächst wurde Siliziumkarbidpulver auf ein glatt geschliffenes Holzstück aufgebracht und mit destilliertem Wasser aufgeschlämmt. Durch vorsichtige Streichbewegungen in diesem Brei wurden die Platinkathoden von aufliegenden Verschmutzungen und Oxidschichten befreit. Anschließend wurde mithilfe eines harten Wasserstrahls (Aqua dest. in 2 ml Spritze und 27 G Kanüle) das Siliziumkarbid vollständig von der Sondenoberfläche gespült und die Sonde abgetrocknet.

Nach Benetzung der Sondenspitze mit 0,7 M KCl-Lösung wurde die in Elektrolyt getränkte Cuprophanmembran so aufgelegt, dass von ihr Kathoden und Anode überdeckt wurden. Danach wurde nochmals ein Tropfen Elektrolyt zugegeben und schließlich die für Sauerstoff permeable, aber für Wasser und Ionen undurchlässige Teflonmembran über Kathoden, Anode und Elektro-

lytschicht gestülpt. Unter strenger Vermeidung von Falten und Bildung von Luftbläschen wurde die Teflonmembran mit zwei Gummi-Ringen befestigt.

Polarisationsphasen

Polarographische Sonden zeigen nach Anlage einer Polarisationsspannung einen charakteristischen Verlauf ihrer Messeigenschaft [160]. Er ist durch vier Phasen gekennzeichnet (s. Abb. 23): Die Stromstärke fällt innerhalb der ersten Sekunden bis Minuten (Phase I) zunächst exponentiell ab. In der zweiten Polarisationsphase folgt eine flachere, lineare Abnahme des Reduktionsstroms für etwa zwei bis vier Stunden. Danach bleibt die Stromstärke in der Phase III für circa acht bis 16 Stunden stabil und zeigt bisweilen eine leichte, lineare Drift nach oben. In der vierten Polarisationsphase steigt das Messsignal exponentiell an, die Elektrode wird instabil. Messungen sollten nur bei stabilem Verlauf (Phase III) oder linearer Kinetik (Phase II) durchgeführt werden.

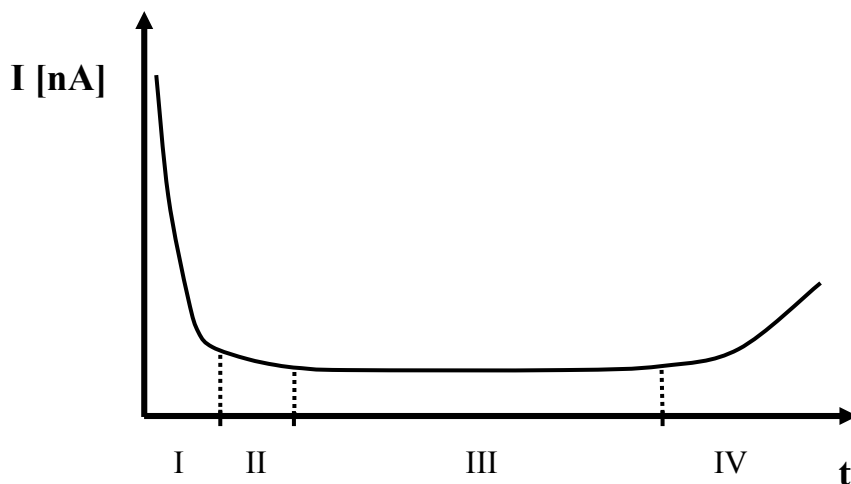


Abb. 23: Polarisationsphasen einer MDO-Elektrode.

Eichung

Die Sonden wurden vor und nach jedem Messzeitpunkt in einer von der Arbeitsgruppe konstruierten Vorrichtung geeicht. Zu diesem Zweck wurde 35 °C warmes, destilliertes Wasser mit 100% Stickstoff oder einem Gasgemisch aus Stickstoff plus 5%, bzw. 21% Sauerstoff (Linde

Gas AG, Technische Gase, Unterschleißheim) äquilibriert. Nach Eintauchen der Sondenspitzen in die Eichlösungen wurden die jeweiligen Messsignale der einzelnen Kathoden registriert. Unter Berücksichtigung des aktuellen Luftdruckes und des gesättigten Wasserdampfdruckes bei 35 °C konnten die gemessenen Reduktionsströme jeder Kathode den errechneten Sauerstoffpartialdruckwerten in den Eichlösungen zugeordnet werden.

Messvorgang

Während der Messungen waren die Sonden an eigens dafür konstruierten Stativen so befestigt, dass der größte Teil des Sondengewichtes von diesen aufgefangen wurde. Die Sonden konnten, frei an den isolierten Platindrähten hängend, nahezu ohne Druck auf der Mukosa positioniert werden. Ein spezieller Gewebeadapter stellte den Gewebekontakt sowie eine großflächige Gewichtsverteilung sicher. Bei einem Sondengewicht von 2,0 g und einer Auflagefläche von 113 mm² betrug der Auflagedruck 1,30 mmHg. Durch Kapillarkräfte gehalten, konnten die Sonden Bewegungen des Darmes durch Peristaltik oder Beatmung folgen.

Nachdem beide Sonden auf der Mukosa positioniert waren und alle Kathoden nach einer Reaktionszeit von etwa 20 bis 30 Sekunden stabile Messsignale lieferten, wurden diese aufgezeichnet. Die Sonden wurden nach jeder Messung neu auf der Mukosa aufgesetzt und der Vorgang wiederholt, bis insgesamt 240 Messwerte pro Tier und Messzeitpunkt aufgezeichnet waren. Die Mukosatemperatur wurde zu jedem Messzeitpunkt protokolliert. Eine konstante Organtemperatur wurde durch eine Wärmematte unter dem Tier und eine Infrarot-Wärmelampe ermöglicht. Zwischen den Messzeitpunkten wurde das Abdomen mit feuchten, warmen Bauchtüchern abgedeckt.

Nach dem Experiment konnten mithilfe der Kalibrierungszeitpunkte und der Mukosatemperatur einerseits eine lineare Drift, andererseits Unterschiede zwischen Organ- und Eichlösungstemperatur rechnerisch korrigiert werden (Excel 5.0a, Microsoft Corporation®). Schließlich wurden für jede Gruppe und jeden Messzeitpunkt die gemessenen Sauerstoffpartialdrücke in

Klassen von 5 mmHg aufgeteilt, und deren relative Häufigkeit in den dafür gebräuchlichen Summenhistogrammen dargestellt.

2.8.4.4 Tonometrie

Den intestinal-mukosalen pH (pHi) haben wir indirekt mit drei Tonometrie-Kathetern (Tonometrics, Worcester) gemessen. Die Katheter wurden nach Inzision 60 cm proximal der Bauhin'schen Klappe im Dünndarmlumen platziert. An der Spitze der Katheter befindet sich jeweils ein semipermeabler Ballon, der 30 Minuten vor jedem Messzeitpunkt luftblasenfrei mit 2,5 ml physiologischer NaCl-Lösung befüllt wurde. Die Kochsalzlösung äquilibrierte sich mit dem im Darmlumen herrschenden PCO_2 .

Das Messprinzip beruht einerseits auf der Tatsache, dass sich der PCO_2 im Lumen eines Hohlorgans mit dem PCO_2 der Organwand äquilibriert [14], und andererseits auf der Annahme, dass die HCO_3^- -Konzentration im Gewebe der arteriellen HCO_3^- -Konzentration entspricht [79]. Mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung kann aus dem PCO_2 des Balloninhaltes und der arteriellen HCO_3^- -Konzentration der pHi errechnet werden (siehe Abb. 24). In dem Korrekturfaktor k werden die Diffusionscharakteristik des Tonometers und die Äquilibrationszeit t [min] berücksichtigt. Bei der Probenentnahme wurde der erste Milliliter aus dem Totraum des zuführenden Gummischlauches verworfen. Die anschließend aspirierten Proben wurden unverzüglich mit dem Blutgasmessgerät analysiert. Der pHi wurde als Mittelwert der drei einzelnen Bestimmungen berechnet.

$$\text{pHi} = 6,1 + \log \left[\frac{[\text{HCO}_3^-]_{\text{art}}}{\text{PCO}_2 \cdot k \cdot 0,03} \right]$$

$$k = 1,1432 + 0,7855 \cdot \ln (-0,0643 \cdot t)$$

Abb. 24: Berechnung des pHi.

2.9 Statistik

Die erhobenen Daten haben wir mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 5.0a (Microsoft Corporation®) aufbereitet. Die statistische Datenanalyse wurde mit den Softwarepaketen The SAS System® V8.2 (The SAS Institute Inc., Cary, NC), Statistica® V5.1 (StatSoft, Tulsa, OK) und Sigmastat® V2.0 (Jandel Scientific, San Rafael, CA) durchgeführt.

Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend haben wir mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet.

Die Werte der intestinal-mukosalen tPO₂-Messung wurden mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test auf Normalverteilung geprüft. Die hypoxischen Werte (0-10 mmHg) der intestinal-mukosalen tPO₂-Messung wurden mit dem χ^2 -Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet.

Unterschiede in der 6h-Überlebensrate nach Therapie wurden einer Kaplan-Meier-Analyse einschließlich eines Logrank-Tests unterzogen. Alle Todeszeitpunkte nach der 6h-Grenze wurden dokumentiert und in die Analyse als zensierte Beobachtungen miteinbezogen.

Bei allen statistischen Tests wurde der α -Fehler mit 5% angenommen.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „#“ gekennzeichnet. Die Daten sind als Median \pm Semi-Interquartilsabstand dargestellt. In die Auswertung wurden alle Experimente aufgenommen, bei denen das angestrebte Schockniveau erreicht und nach Randomisierung die Therapie durchgeführt wurde. Die beiden Gruppen umfassten jeweils zehn Tiere.

3 Ergebnisse

3.1 Modellauswertung

In der vorliegenden Studie haben wir am Modell des narkotisierten, splenektomierten Beagle-Hundes einen hämorrhagischen Schock induziert und diesen durch eine definierte O₂-Schuld standardisiert. Die O₂-Schuld wurde durch Senkung des O₂-Verbrauchs unter den während der Stabilisierungsphase ermittelten Ruhewert (SVO₂I) erreicht, indem durch Blutentzug eine Hypotension bis zu MAP = 45 mmHg herbeigeführt wurde. Die definierte Schocktiefe lag bei einer O₂-Schuld von 120 ml/kg. Nach Erreichen dieses Wertes, Randomisierung und Blindung, wurde die Therapie eingeleitet. Wir untersuchten zwei Therapiegruppen: die HES- und die PFC-Gruppe. Jede Gruppe bestand aus zehn Tieren, davon jeweils fünf männliche und fünf weibliche Tiere pro Gruppe. Nachfolgend werden wichtige Zielparameter aufgeführt, welche die Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen bis zum Ende der Schockinduktion belegen.

Körpergewicht

Das mittlere Körpergewicht der Tiere betrug in der PFC-Gruppe $14,2 \pm 0,5$ kg, in der HES-Gruppe $15,6 \pm 0,6$ kg. Hinsichtlich Körpergewicht und Größe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

O₂-Verbrauch

Der basale O₂-Verbrauch diente als Ausgangswert zur Errechnung der kumulativen O₂-Schuld. Er wurde für jedes Tier aus minütlichen Einzelmessungen während der Stabilisierungsphase ermittelt. Die Werte sind in Abb. 25 als Einzelfalldarstellungen aufgetragen. In der PFC-Gruppe lag der Median bei 119 ± 9 , in der HES-Gruppe bei 116 ± 7 ml O₂ / (min · m²). Die Werte waren

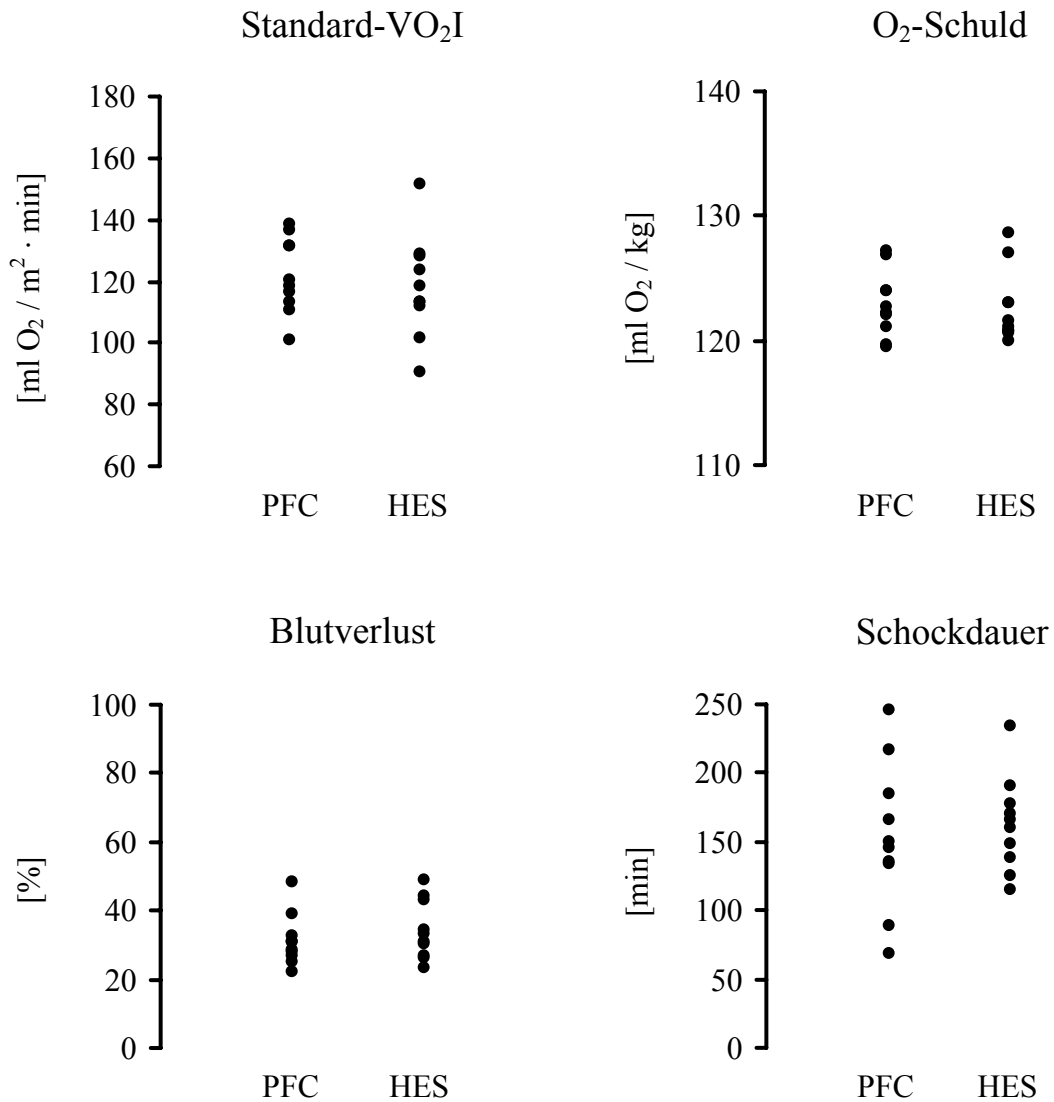


Abb. 25: Einzelfalldarstellungen PFC- und HES-Gruppe: Basaler Sauerstoffverbrauch während der Stabilisierungsphase (Standard-VO₂I), kumulative O₂-Schuld, relativer Anteil des entzogenen Blutvolumens, Schockdauer.

in den einzelnen Gruppen homogen verteilt, es fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auffällig war die Streuung der Werte: das Minimum lag bei 90, das Maximum bei 151 ml O₂ / (min · m²).

Die minütlichen Einzelmessungen des O₂-Verbrauchs mit dem DeltatracTM sind als Einzelfalldarstellungen in Abb. 26 für die HES-Gruppe und Abb. 27 für die PFC-Gruppe dargestellt. Bei jedem Experiment sind der basale O₂-Verbrauch und der Beginn der Schockinduktion markiert,

HES - Gruppe

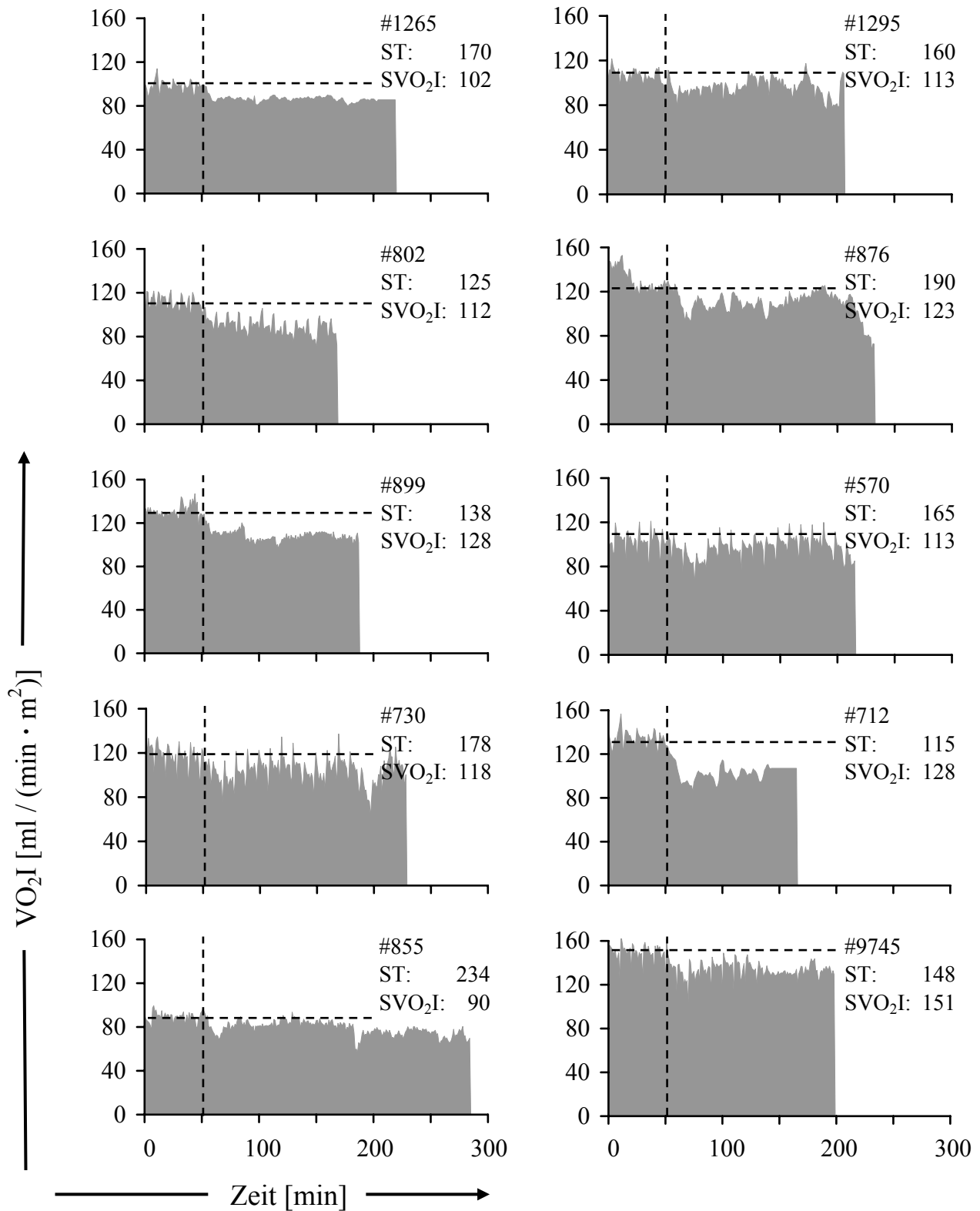


Abb. 26: VO₂I, gemessen über die Zeit mit einem DeltatracTM. Einzelfalldarstellungen HES-Gruppe.
 #: Ident.-Nr. Tier; ST: Schockdauer [min]; SVO₂I (waagerechte gestrichelte Linie): Basaler Sauerstoffverbrauch [ml/(min·m²)]; Senkrechte gestrichelte Linie: Schockbeginn.

PFC - Gruppe

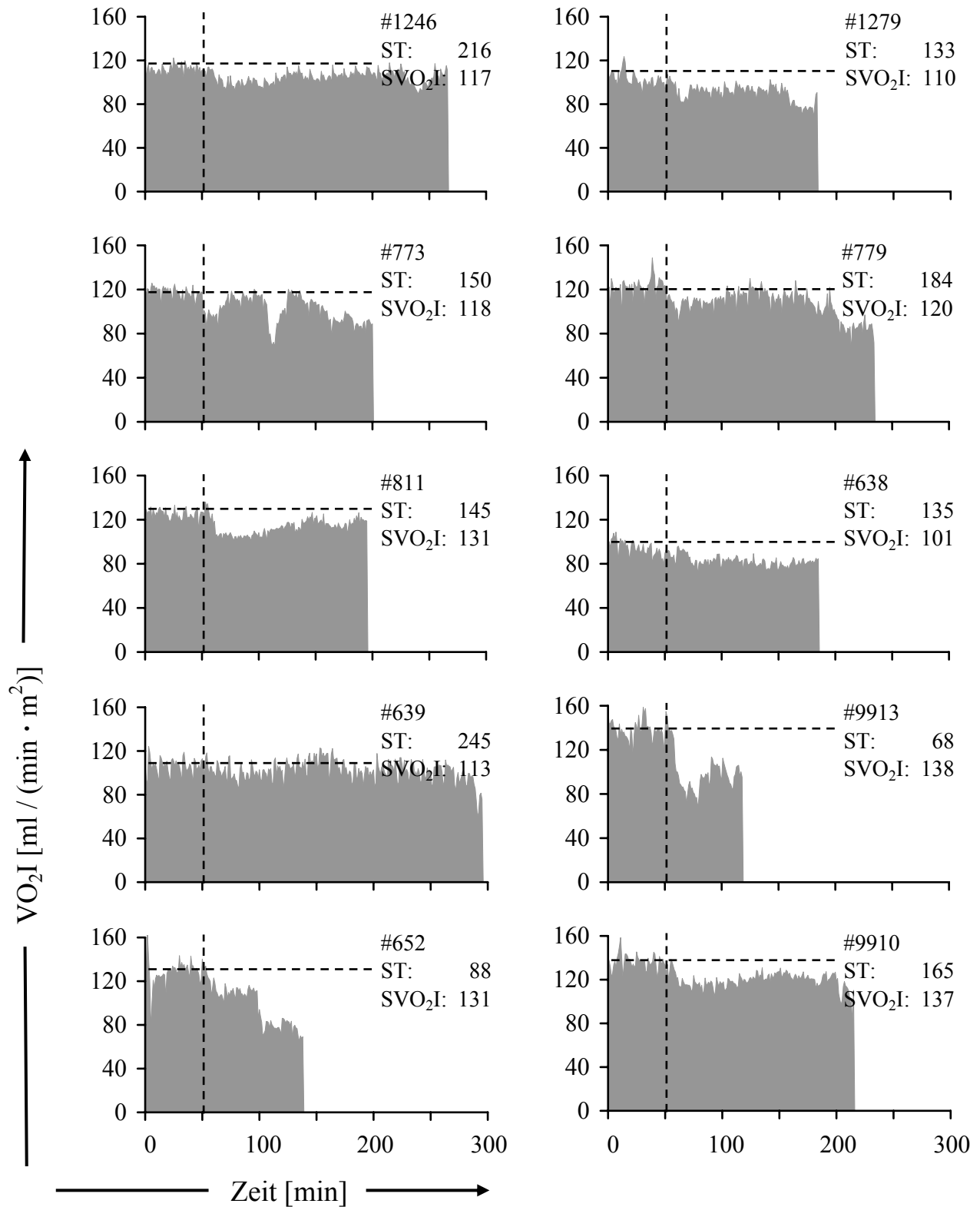


Abb. 27: VO₂I, gemessen über die Zeit mit einem DeltatracTM. Einzelfalldarstellungen PFC-Gruppe.
#: Ident.-Nr. Tier; ST: Schockdauer [min]; SVO₂I (waagerechte gestrichelte Linie): Basaler Sauerstoffverbrauch [ml/(min·m²)]; Senkrechte gestrichelte Linie: Schockbeginn.

HES - Gruppe

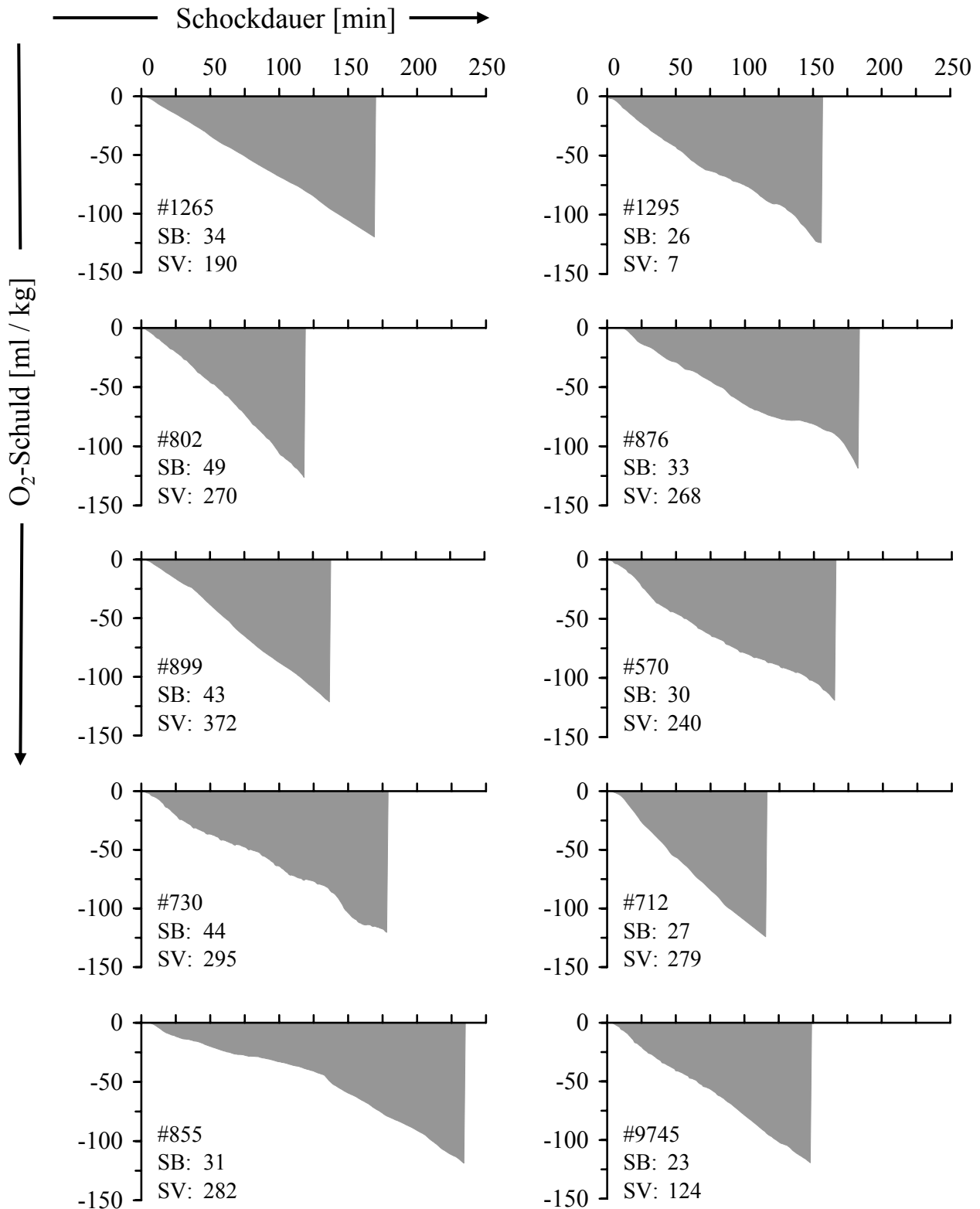


Abb. 28: Kumulative O₂-Schuld im Verlauf des Schocks. Einzelfalldarstellungen HES-Gruppe.
 Die definierte Schocktiefe ist bei einer O₂-Schuld von -120 ml/kg erreicht, es folgt die Therapie.
 #: Ident.-Nr. Tier; SB: Entzogener Blutvolumenanteil [%]; SV: Überlebenszeit nach Therapie [min].

PFC - Gruppe

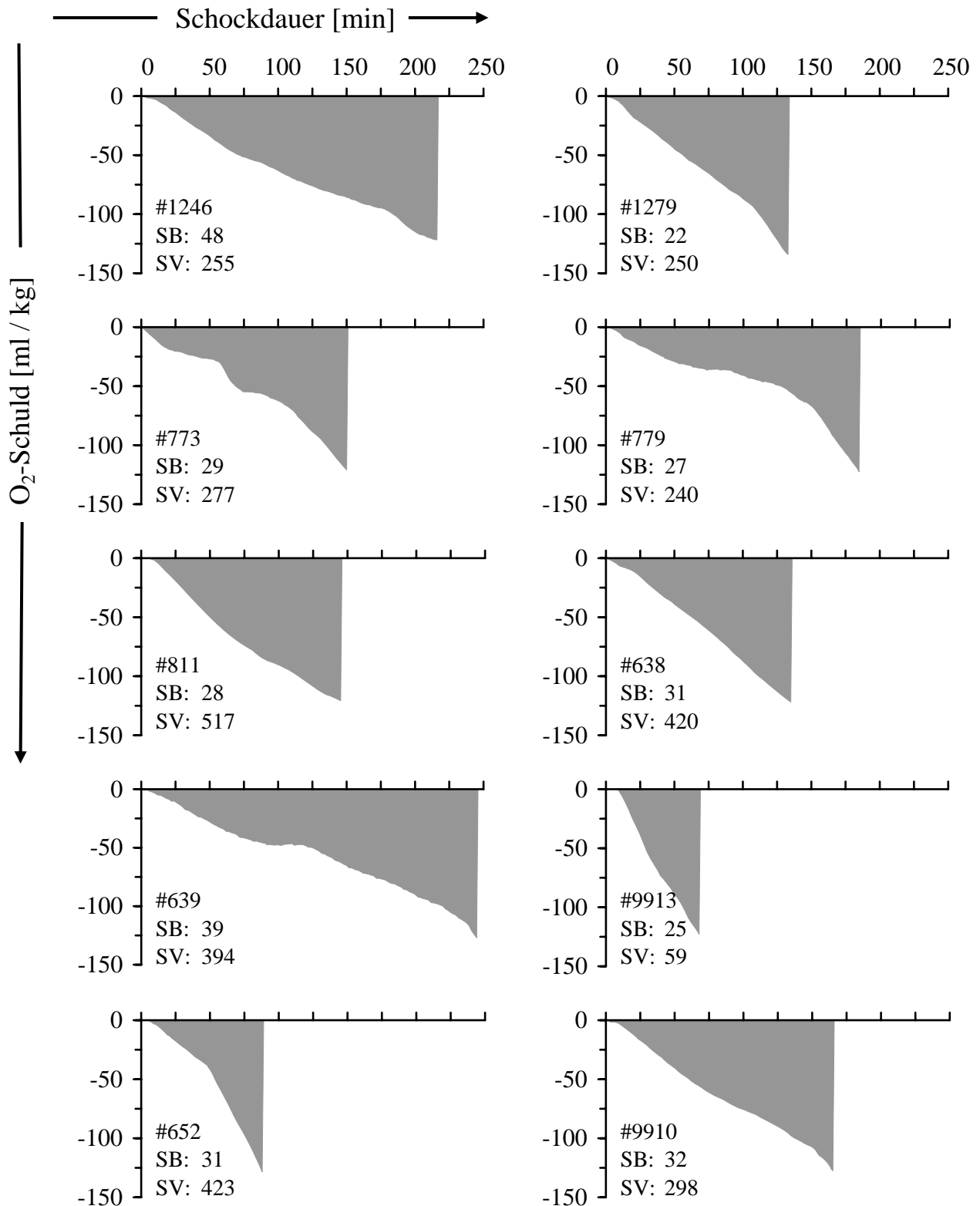


Abb. 29: Kumulative O₂-Schuld im Verlauf des Schocks. Einzelfalldarstellungen PFC-Gruppe.
 Die definierte Schocktiefe ist bei einer O₂-Schuld von -120 ml/kg erreicht, es folgt die Therapie.
 #: Ident.-Nr. Tier; SB: Entzogener Blutvolumenanteil [%]; SV: Überlebenszeit nach Therapie [min].

sowie die Ident.-Nr. des Versuchstieres angegeben. Die Stabilisierungsphase umfasste den Zeitraum eine halbe Stunde vor Schockbeginn. Die Messung wurde aus methodischen Gründen mit Einleitung der Therapie beendet (siehe 4.2.3.3).

Im Schock betrug der Median des O_2 -Verbrauchs in der PFC-Gruppe 63 ± 8 , in der HES-Gruppe $71 \pm 10 \text{ ml } O_2 / (\text{min} \cdot \text{m}^2)$, der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zum Ruhewert war im Schock der O_2 -Verbrauch in der PFC-Gruppe um 47%, in der HES-Gruppe um 39% vermindert.

Kumulative O_2 -Schuld

Während der Schockphase haben wir in minütlichen Zeitabständen die Differenz aus basalem und aktuellem O_2 -Verbrauch computergestützt errechnet. Die Summe des minütlichen O_2 -Verbrauch-Defizits über die Zeit ergibt die kumulative O_2 -Schuld, welche wir online bestimmt haben.

Die Einzelfalldarstellungen der minütlichen Messergebnisse in Abhängigkeit von der Schockdauer sind in Abb. 28 für die Tiere der HES-Gruppe und in Abb. 29 für die PFC-Gruppe dargestellt. Zusätzlich sind die Ident.-Nr. des Versuchstieres, der entzogene relative Blutvolumenanteil und die Überlebenszeit nach Therapie angegeben.

Abhängig von der individuellen Konstitution erreichten die Tiere die definierte O_2 -Schuld von 120 ml / kg unterschiedlich schnell, die O_2 -Schuldrate betrug $0,90 \pm 0,10 \text{ ml } O_2 / (\text{kg} \cdot \text{min})$. Ziel der Schockinduktion war eine kumulative O_2 -Schuld von 120 ml / kg . Mit $122 \pm 1 \text{ ml / kg}$ in der PFC-Gruppe und $121 \pm 1 \text{ ml / kg}$ in der HES-Gruppe wurde dieser Wert erreicht. Abb. 25 zeigt die individuell erreichte O_2 -Schuld in Einzelfalldarstellungen. Das Minimum lag bei 119 ml / kg , das Maximum bei 129 ml / kg . Zwischen den Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Blutverlust

In Abb. 25 ist der bei jedem Tier während der Schockinduktion individuell entzogene relative Blutvolumenanteil aufgetragen. In der PFC-Gruppe betrug der entzogene Blutvolumenanteil $30 \pm 2\%$, in der HES-Gruppe $32 \pm 7\%$, es finden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Schockdauer

In Abb. 28 und 29 läßt sich verfolgen, wie von jedem einzelnen Tier die definierte O₂-Schuld unterschiedlich schnell erreicht wurde. Abhängig von der Kompensationsfähigkeit ergaben sich daraus unterschiedlich lange Schockzeiten. Diese sind als Einzelwerte in Abb. 25 aufgetragen. Die Werte in den einzelnen Gruppen sind gleichmäßig verteilt, die Schockdauer betrug in der PFC-Gruppe 148 ± 23 min, in der HES-Gruppe 163 ± 18 min. Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man die Einzelfalldarstellungen in Abb. 28 und 29 abhängig von der Therapiegruppe, so zeigt sich, daß die Schockdauer keinen erkennbaren Einfluß auf die Überlebenszeit hatte.

Zusammenfassung

Hinsichtlich der Parameter Körpergewicht, basaler Sauerstoffverbrauch, Sauerstoffverbrauch im Schock, Blutverlust und Schockdauer gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

3.2 Hämodynamik

Nachfolgend werden die Auswirkungen auf die hämodynamischen Parameter beschrieben, die Größen und Meßwerte sind in Tab. 11 für jede Gruppe pro Messzeitpunkt als Median \pm Interquartilsabstand dargestellt. Zu keinem Zeitpunkt bestanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Änderungen über die Zeit sind nicht getestet.

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
BVI [ml / kg]	PFC	76±7	-	74±8	76±6	71±7	55±3
	HES	78±4	-	76±7	72±3	70±4	49±6
Hkt [%]	PFC	31±2	23±1	16±2	15±2	15±1	14±1
	HES	30±2	25±3	16±1	16±1	16±2	14±2
ZVD [mmHg]	PFC	5±1	3±1	6±2	5±1	4±1	4±1
	HES	5±1	2±1	6±1	5±2	4±1	4±1
PCWP [mmHg]	PFC	8±2	4±2	8±3	9±1	9±1	7±1
	HES	9±0	4±2	9±1	8±1	7±3	6±2
MAP [mmHg]	PFC	97±5	44±2	89±14	87±11	71±4	54±4
	HES	93±7	42±1	87±10	89±10	82±11	59±5
HF [min ⁻¹]	PFC	144±14	208±19	167±20	164±10	158±6	156±13
	HES	151±14	206±18	162±16	171±21	170±18	175±6
HZVI [l/(m ² ·min)]	PFC	3,3±0,4	1,0±0,2	4,4±1,0	3,4±0,7	2,9±0,5	2,1±0,4
	HES	3,0±0,3	0,9±0,2	4,3±1,4	3,2±0,8	2,3±0,5	1,4±0,3

Tab. 11: Hämodynamische Parameter. BVI: Blutvolumenindex, zum Messzeitpunkt S nicht gemessen; Hkt: Hämatokrit; ZVD: Zentralvenöser Druck; PCWP: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck; MAP: Mittlerer Arterieller Druck; HF: Herzfrequenz; HZVI: Herzzeitvolumenindex.

BVI

Das Blutvolumen haben wir mit der ICG-Indikator-Verdünnungsmethode gemessen. Zu Kontrollbedingungen hatten die Tiere in beiden Gruppen ein Blutvolumen von ca. 77 ml/kg. Im Schock haben wir bis zum Erreichen der definierten O₂-Schuld in der PFC-Gruppe 30 ± 2%, in der HES-Gruppe 32 ± 7% des Blutvolumens entzogen. Durch die Volumentherapie wurde in beiden Gruppen das zirkulierende Blutvolumen auf Ausgangswerte restituiert. Zum Messzeitpunkt 180'pT betrug das Blutvolumen in beiden Gruppen ca. 50 ml/kg. Es lag in der PFC-Gruppe um 28%, in der HES-Gruppe um 37% unter Ausgangsniveau.

Hkt

Der Hämatokrit lag zu Kontrollbedingungen in beiden Gruppen bei 30 ± 2%. Als Ausdruck einer endogenen, kompensatorischen Flüssigkeitsverschiebung aus dem Extra- in den Intravasalraum

betrug der Hkt im Schock in beiden Gruppen ca. 24%. Die Volumentherapie führte zu einer Hämodilution: in beiden Gruppen wurde der Plasmaanteil im Blut vergrößert, der Hkt lag jetzt bei 16%, entsprechend der Hälfte des Ausgangswertes. Zu den weiteren Messzeitpunkten blieb der Hkt in beiden Gruppen konstant.

ZVD

Der Zentralvenöse Druck als Ausdruck der rechtskardialen Vorlast lag zu Kontrollbedingungen in beiden Gruppen bei 5 mmHg. Nach Entzug von ca. 30% des zirkulierenden Blutvolumens betrug der ZVD im Schock in beiden Gruppen 2-3 mmHg, nach Therapie lag er in beiden Gruppen bei 6 mmHg. Mit Rückgang des zirkulierenden Blutvolumens im weiteren Verlauf der Experimente betrug der ZVD in beiden Gruppen wieder 4 mmHg.

PCWP

Der Pulmonalkapilläre Verschlussdruck als Maß für die linkskardiale Vorlast lag zu Kontrollbedingungen in beiden Gruppen zwischen 8 und 9 mmHg, im Schock betrug er 4 mmHg. Infolge der Therapie lag der PCWP in beiden Gruppen wieder bei Kontrollwerten. Zu den weiteren Messzeitpunkten war er in beiden Gruppen in etwa gleichem Maße unter Ausgangsniveau.

MAP

Der Mittlere Arterielle Druck betrug zum Messzeitpunkt K in beiden Gruppen etwa 95 mmHg. Im Schock haben wir den MAP durch Blutentzug in beiden Gruppen auf ca. 43 mmHg eingestellt. Nach Therapie erholte sich der MAP in beiden Gruppen auf Werte von ca. 88 mmHg, bis 30'pT blieb der MAP in beiden Gruppen konstant. Mit dem Absinken von Blutvolumen und kardialer Vorlast war der MAP im weiteren Verlauf in beiden Gruppen erniedrigt.

HF

Die Herzfrequenz lag in beiden Gruppen unter Ausgangsbedingungen bei etwa 145 Schlägen/min. Im Schock beobachteten wir in beiden Gruppen einen kompensatorischen Anstieg der HF um ca. 40% auf ca. 208 Schläge/min. Zum Zeitpunkt T betrug die Herzfrequenz in beiden Gruppen ca. 165 Schläge/min, sie lag damit etwa 14% über Ausgangsniveau. Zum Messzeitpunkt 180'pT war die HF in der PFC-Gruppe nahezu bei Ausgangswerten, in der HES-Gruppe betrug sie ca. 175 Schläge/min. Die Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

HZVI

Zum Kontrollzeitpunkt betrug das Herzzeitvolumen in der PFC-Gruppe 3,3, in der HES-Gruppe 3,0 l/(m²·min). Nach Entzug von etwa 30% des zirkulierenden Blutvolumens im Schock und kompensatorischem Anstieg der HF um ca. 40%, lag das HZV in beiden Gruppen bei 1,0 l/(m²·min). Nach Therapie war das HZV in beiden Gruppen bei etwa 4,4 l/(m²·min). Zum Zeitpunkt 180'pT lag das HZV in der PFC-Gruppe mit 2,1 l/(m²·min) um 50% höher als in der HES-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz.

Zusammenfassung

Die Hämodynamik war in beiden Gruppen während Schock und Therapie identischen Veränderungen unterworfen. Es fanden sich zu den einzelnen Messzeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.3 Globaler Sauerstofftransport

Für die Messung der globalen Sauerstofftransportparameter haben wir arterielle Blutproben entnommen und die Werte mit den in Tab. 4 und unter 2.8.3.1 erwähnten Analysegeräten und –verfahren bestimmt. Weitere Größen wurden nach den unter 2.8.3.2 aufgeführten Formeln berechnet.

Parameter	Gruppe	K	S	Messzeitpunkt			
				T	30'pT	60'pT	180'pT
Hb [g/dl]	PFC	11±1	8±1	6±1	6±1	5±1	5±0
	HES	11±1	8±1	6±0	6±1	6±1	5±1
cPFC [g/dl]	PFC	-	-	2,2±0,3	2,0±0,3	2,1±0,4	1,7±0,3
	HES	-	-	-	-	-	-
PaO₂ [mmHg]	PFC	100±6 #	98±5	629±15 #	631±9	585±24	625±42
	HES	111±7	113±13	570±37	583±33	584±32	621±13
SaO₂ [%]	PFC	96±0	95±1	98±0 #	98±0 #	98±0 #	98±0 #
	HES	97±0	96±1	99±0	99±0	99±0	99±0

Tab. 12: Hb: arterielle Hämoglobin-Konzentration; cPFC: PFC-Konzentration im Vollblut; PaO₂: arterieller O₂-Partialdruck; SaO₂: arterielle O₂-Sättigung von Hb.
#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, $p < 0,05$.

Hb

Die Hämoglobin-Konzentration lag zu Kontrollbedingungen in beiden Gruppen bei 11 ± 1 g/dl (siehe Tab. 12). Infolge der endogenen Flüssigkeitsverschiebung betrug der Hb-Wert im Schock in beiden Gruppen 8 g/dl. Nach Therapie und konsekutiver Hämodilution lag der Hb-Wert in beiden Gruppen bei 6 g/dl, später bei 5 g/dl. Statistisch messbare Unterschiede in der Hb-Konzentration bestanden zu keinem Zeitpunkt.

cPFC

Die gaschromatographischen Analysen ergaben unmittelbar nach Therapie im Vollblut der PFC-Gruppe eine PFC-Konzentration von 2,2 g/dl. Zum Messzeitpunkt 30'pT lag sie bei 2,0 g/dl und 60'pT bei 2,1 g/dl. Zum Zeitpunkt 180'pT betrug die PFC-Konzentration 1,7 g/dl, entsprechend 77% des Ausgangswertes direkt nach Therapie.

PaO₂

In beiden Gruppen betrug der arterielle Sauerstoffpartialdruck zu Kontrollbedingungen und im Schock ca. 100 mmHg. Nach Therapie lag der PaO₂ in der PFC-Gruppe bei ca. 630 mmHg, in der HES-Gruppe bei ca. 570 mmHg. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

SaO₂

Unter Beatmung mit 21% O₂ betrug die arterielle O₂-Sättigung des Hämoglobins in beiden Gruppen zu Kontrollbedingungen und im Schock ca. 96%. Mit Umstellung der Beatmung auf FiO₂ = 1,0 lag die SaO₂ in beiden Gruppen bei ca. 99%.

CaO₂

Der arterielle O₂-Gehalt errechnet sich aus der Summe von an Hämoglobin gebundenem und physikalisch gelöstem O₂. Zu Kontrollbedingungen und im Schock entspricht der physikalisch gelöste O₂-Gehalt der allein im Plasma gelösten O₂-Menge. Nach Infusion von PFC setzt sich der physikalische O₂-Gehalt aus der Summe von im Plasma und in PFC gelöstem O₂ zusammen. Mit den unter 2.8.3.2 aufgeführten Formeln lassen sich sowohl die jeweiligen absoluten Beiträge, als auch die relativen Anteile des an Hämoglobin gebundenen, des gesamten physikalisch gelösten, und des jeweils in Plasma sowie in PFC gelösten O₂ am CaO₂ berechnen. Die Ergebnisse sind in Tab. 13 dargestellt.

In beiden Gruppen betrug der CaO₂ zu Kontrollbedingungen 14-15 mlO₂/dl und im Schock 10-11 mlO₂/dl. Trotz Hyperoxie und Supplementierung mit PFC lag der CaO₂ nach Therapie wohl dilutionsbedingt in beiden Gruppen bei 9 und 10 mlO₂/dl. Zu keinem Messzeitpunkt fand sich ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen.

Die im arteriellen Blut an Hämoglobin gebundene O₂-Menge CaO_{2(Hb)} betrug in beiden Gruppen zum Kontrollzeitpunkt 14 mlO₂/dl und entsprach 98% des CaO₂. Im Schock blieb der Anteil am

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
CaO₂ [mlO ₂ /dl]	PFC	14±1	10±1	10±1	10±1	9±1	9±1
	HES	15±1	11±1	9±1	10±1	10±1	9±1
CaO₂(Hb) [mlO ₂ /dl]	PFC	14±1	10±1	8±1	7±1	7±1	7±0
	HES	14±1	11±1	7±1	8±1	8±1	7±1
CaO₂(Phys) [mlO ₂ /dl]	PFC	0,3±0,0	0,3±0,0 #	2,4±0,1 #	2,4±0,1 #	2,3±0,1 #	2,3±0,2
	HES	0,3±0,0	0,4±0,0	1,8±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1	1,9±0,0
CaO₂(Plasma) [mlO ₂ /dl]	PFC	0,3±0,0	0,3±0,0 #	2,0±0,1 #	2,0±0,0	1,8±0,1	1,9±0,1
	HES	0,3±0,0	0,4±0,0	1,8±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1	1,9±0,0
CaO₂(PFC) [mlO ₂ /dl]	PFC	-	-	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
	HES	-	-	-	-	-	-
CaO₂%_(Hb) [%]	PFC	98±0	97±0	77±2 #	76±3 #	76±3	75±2
	HES	98±0	97±1	81±2	80±1	78±2	77±2
CaO₂%_(Phys) [%]	PFC	2±0	3±0	23±2 #	24±3 #	25±3	25±2
	HES	2±0	3±1	19±2	21±1	22±2	23±2
CaO₂%_(Plasma) [%]	PFC	2±0	3±0	19±2	20±2	21±3	22±2
	HES	2±0	3±1	19±2	21±1	22±2	23±2
CaO₂%_(PFC) [%]	PFC	-	-	5±1	5±1	4±1	4±1
	HES	-	-	-	-	-	-

Tab. 13: CaO₂: arterieller O₂-Gehalt; CaO₂(Hb) und CaO₂(Phys): arterieller Hb-O₂-Gehalt und arterieller physikalisch gelöster O₂-Gehalt; CaO₂(Phys) ist die Summe aus CaO₂(Plasma) und CaO₂(PFC); CaO₂%_(Hb), CaO₂%_(Phys), CaO₂%_(Plasma) und CaO₂%_(PFC): relative Anteile von Hb-O₂-Gehalt, physikalisch gelöstem, sowie in Plasma und PFC gelöstem O₂-Gehalt am CaO₂.

#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, p < 0,05.

CaO₂ unverändert bei 97%. Die physikalisch gelöste O₂-Menge CaO₂(Phys) betrug unter Ausgangsbedingungen und im Schock in beiden Gruppen ca. 0,3 mlO₂/dl, sie hatte am CaO₂ nur einen geringen Anteil von 2-3%.

Infolge der Volumentherapie und der konsekutiven Hämodilution lag der CaO₂(Hb) in beiden Gruppen bei 7-8 mlO₂/dl. Nach Therapie betrug der relative Anteil am CaO₂ in der PFC-Gruppe 77%, in der HES-Gruppe 81%, der Unterschied war zu den Messzeitpunkten T und 30'pT statistisch signifikant (p < 0,05).

Große Veränderungen waren infolge der Therapie beim physikalischen O₂-Transport sowohl innerhalb der Gruppen als auch zwischen den Gruppen zu beobachten. Durch die Volumentherapie und Beatmung mit FiO₂ = 1,0 stieg in der HES-Gruppe der physikalisch gelöste O₂-Gehalt CaO_{2(Phys)} auf etwa das 4,5-fache (1,8 mlO₂/dl). Durch Supplementierung der Volumentherapie mit PerflubronTM 60% stieg in der PFC-Gruppe der CaO_{2(Phys)} sogar um das 7-8-fache auf 2,4 mlO₂/dl und blieb bis 180'pT konstant erhöht. Bis 60'pT war der CaO_{2(Phys)} in der PFC-Gruppe um etwa 33% größer als in der HES-Gruppe, 180'pT noch um 20%. Zu den Messzeitpunkten T, 30'pT und 60'pT waren die Unterschiede statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Der prozentuale Anteil des physikalisch gelösten O₂-Gehaltes am CaO₂ lag nach Therapie in der HES-Gruppe bei 19% bis 23%, in der PFC-Gruppe bei 23% bis 25%. Zu den Messzeitpunkten T und 30'pT war der Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Der in PFC gelöste O₂-Gehalt CaO_{2(PFC)} betrug nach Therapie ca. 0,5 mlO₂/dl und lieferte einen Anteil von 5% am CaO₂.

DO₂I/DO₂

In der vorliegenden Studie haben wir das globale O₂-Angebot in Bezug auf die Körperoberfläche (DO₂I) berechnet. Zum besseren Vergleich mit Daten aus der Literatur ist in Tab. 14 auch das globale O₂-Angebot in Bezug auf das Körpergewicht (DO₂) dargestellt.

Der DO₂I betrug zu Ausgangsbedingungen in der PFC-Gruppe 457, in der HES-Gruppe 488 mlO₂/(min·m²). Im Schock lag der Wert mit 107 mlO₂/(min·m²) bei 23% des Ausgangswertes.

In der PFC-Gruppe erreichte der DO₂I unmittelbar nach Therapie mit 462 mlO₂/(min·m²) kurzfristig Ausgangsniveau. Zum Zeitpunkt 30'pT betrug er 75%, 60'pT 59% und 180'pT 40% des Ausgangswertes. In der PFC-Gruppe war zum Zeitpunkt T der DO₂I um 19% höher als in der HES-Gruppe. Hier lag der Wert bei 389 mlO₂/(min·m²), das Ausgangsniveau wurde nie erreicht. In der PFC-Gruppe war der DO₂I zum Zeitpunkt 30'pT um 7%, 60'pT um 24% und

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
DO₂I [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	457±57	107±16	462±96	341±45	268±35	182±40
	HES	488±64	107±23	389±77	319±60	217±42	131±24
DO₂ [mlO ₂ /(kg·min)]	PFC	20±3	5±1	21±4	15±2	12±2	8±2
	HES	22±3	5±1	17±3	14±2	10±2	6±2
DO₂I_(Hb) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	447±55	104±15	344±76	261±32	197±20	135±25
	HES	477±64	104±23	320±45	251±49	169±31	104±20
DO₂I_(Phys) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	9±1	3±1	104±20	72±17	58±15 #	42±12
	HES	10±1	3±1	80±21	58±11	39±11	27±7
DO₂I_(Plasma) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	9±1	3±1	84±20	60±13	51±12	38±8
	HES	10±1	3±1	80±21	58±11	39±11	27±7
DO₂I_(PFC) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	-	-	21±3	13±5	11±4	7±2
	HES	-	-	-	-	-	-
DO₂I%_(Hb) [%]	PFC	98±0	98±0	77±2	76±3	76±3	75±2
	HES	98±0	97±1	81±2	80±1	78±2	77±2
DO₂I%_(Phys) [%]	PFC	2±0	3±0	23±2 #	24±3 #	25±3	25±2
	HES	2±0	3±1	19±2	21±1	22±2	23±2
DO₂I%_(Plasma) [%]	PFC	2±0	3±0	19±2	20±2	21±3	22±2
	HES	2±0	3±1	19±2	21±1	22±2	23±2
DO₂I%_(PFC) [%]	PFC	-	-	5±1	5±1	4±1	4±1
	HES	-	-	-	-	-	-

Tab. 14: DO₂I: globales O₂-Angebot in Bezug auf die Körperoberfläche; DO₂: globales O₂-Angebot in Bezug auf das Körpergewicht; DO₂I_(Hb) und DO₂I_(Phys): absoluter Beitrag von an Hb gebundenem und physikalisch gelöstem O₂ zum globalen O₂-Angebot; DO₂I_(Phys) setzt sich zusammen aus DO₂I_(Plasma) und DO₂I_(PFC); DO₂I%_(Hb), DO₂I%_(Phys), DO₂I%_(Plasma) und DO₂I%_(PFC): relative Anteile des an Hb gebundenen, des physikalisch gelösten, sowie in Plasma und PFC gelösten Sauerstoffes am DO₂I.

#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, p < 0,05.

180'pT um 39% höher als in der HES-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Der an Hb-gebundene O₂ steuerte in beiden Gruppen zu Ausgangsbedingungen und im Schock 98% zum DO₂I bei. Unmittelbar nach Therapie lag der DO₂I_(Hb) in der PFC-Gruppe bei 344, in der HES-Gruppe bei 320 mlO₂/(min·m²). Nach Therapie steuerte er in der PFC-Gruppe zwischen 77 und 75%, in der HES-Gruppe 81 bis 77% zum DO₂I bei.

Der physikalisch gelöste O_2 lieferte in beiden Gruppen zu Ausgangsbedingungen und im Schock ca. 2% des globalen O_2 -Angebotes. Nach Therapie steuerte der $DO_2I_{(Phys)}$ in der PFC-Gruppe zwischen 23 und 25%, in der HES-Gruppe 19 bis 23% zum DO_2I bei. Infolge der Therapie stieg der $DO_2I_{(Phys)}$ in der PFC-Gruppe um etwa das 10-fache auf $104 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, zum Zeitpunkt 180'pT betrug er mit $38 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ noch etwa das 4-fache des Ausgangswertes. In der HES-Gruppe stieg der $DO_2I_{(Phys)}$ nach Therapie um etwa das 8-fache auf $80 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, 180'pT lag der Wert bei $27 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ und betrug das 3-fache des Ausgangswertes. In der PFC-Gruppe lag der $DO_2I_{(Phys)}$ zum Zeitpunkt T um 30%, 30'pT um 24%, 60'pT um 49% und 180'pT um 56% höher als in der HES-Gruppe. Der relative Beitrag zum DO_2I war zu den Zeitpunkten T und 30'pT in der PFC-Gruppe signifikant höher als in der HES-Gruppe.

Die Unterschiede sind sowohl auf den in der PFC-Gruppe höheren Beitrag des allein im Plasma gelösten O_2 , als auch durch den zusätzlich in PFC gelösten O_2 zurückzuführen. Das O_2 -Angebot von PerflubronTM 60% lag unmittelbar nach Therapie bei $21 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ und betrug etwa 4 bis 5% des DO_2I .

Zusammenfassung

Nach Therapie kam es in beiden Gruppen zu einer dramatischen Verbesserung des Angebotes von physikalisch gelöstem O_2 . Dessen relativer Beitrag zum globalen O_2 -Angebot war in der PFC-Gruppe zu den Zeitpunkten T und 30'pT signifikant höher als in der HES-Gruppe.

3.4 Globale Gewebeoxygenierung

Die Parameter der globalen Gewebeoxygenierung haben wir mithilfe der in Tab. 4 aufgelisteten Analysegeräte und -verfahren bestimmt. Weitere Größen wurden nach den unter 2.8.4.2 aufgeführten Formeln berechnet.

Parameter	Gruppe	K	S	Messzeitpunkt			
				T	30'pT	60'pT	180'pT
PvO₂ [mmHg]	PFC	40±4	30±3	78±18	56±11	45±8	40±5
	HES	43±2	34±4	71±6	55±4	49±4	33±3
SvO₂ [%]	PFC	70±5	31±9	88±6	79±6	69±10	49±7
	HES	71±3	33±9	84±3	74±5	65±5	42±5

Tab. 15: PvO₂: gemischtvenöser O₂-Partialdruck; SvO₂: gemischtvenöse O₂-Sättigung von Hb.

PvO₂

Der venöse Sauerstoffpartialdruck (siehe Tab. 15) betrug in beiden Gruppen zu Kontrollbedingungen ca. 40 mmHg und im Schock ca. 30 mmHg. Unmittelbar nach Therapie lag der PvO₂ in der PFC-Gruppe bei 78 mmHg, in der HES-Gruppe bei 71 mmHg. Zu den späteren Messzeitpunkten ging der PvO₂ in beiden Gruppen zurück. Zum Zeitpunkt 180'pT lag der PvO₂ in der PFC-Gruppe mit ca. 40 mmHg auf Ausgangsniveau, in der HES-Gruppe dagegen mit 33 mmHg auf Schockniveau. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich aufgrund der großen Streuung der Werte zu keinem Messzeitpunkt.

SvO₂

Die gemischtvenöse O₂-Sättigung des Hämoglobins (siehe Tab. 15) betrug in beiden Gruppen zu Kontrollbedingungen ca. 70%. Im Schock war sie in beiden Gruppen ca. 32%, entsprechend 46% des Ausgangswertes. Unmittelbar nach Therapie lag die SvO₂ in der PFC-Gruppe bei 88%, in der HES-Gruppe bei 84%. Zu den späteren Messzeitpunkten war die SvO₂ in der PFC-Gruppe diskret höher als in der HES-Gruppe.

CvO₂

Wir haben den O₂-Gehalt im gemischtvenösen Blut CvO₂, die im gemischtvenösen Blut an Hämoglobin gebundene, die physikalisch gelöste, die in Plasma und PFC gelöste O₂-Menge, sowie die jeweiligen prozentualen Anteile am CvO₂ berechnet (siehe Tab. 16).

Der CvO₂ betrug in beiden Gruppen zu Kontrollbedingungen 10-11 mlO₂/dl, im Schock 4 mlO₂/dl, entsprechend 40% des Ausgangswertes. Unmittelbar nach Therapie lag der CvO₂ in beiden Gruppen bei 7 mlO₂/dl, später bei niedrigeren Werten. Beim CvO₂ fanden sich zu keinem Messzeitpunkt Unterschiede zwischen den Gruppen.

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
CvO₂ [mlO ₂ /dl]	PFC	10±1	4±1	7±1	6±0	5±0	4±1
	HES	11±1	4±1	7±1	6±1	5±0	3±1
CvO₂(Hb) [mlO ₂ /dl]	PFC	10±1	4±1	7±1	6±0	5±0	4±1
	HES	11±1	4±1	7±1	6±1	5±0	3±1
CvO₂(Phys) [mlO ₂ /dl]	PFC	0,1±0,0	0,1±0,0	0,3±0,1	0,2±0,0	0,2±0,0	0,1±0,0
	HES	0,1±0,0	0,1±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0,1±0,0
CvO₂(Plasma) [mlO ₂ /dl]	PFC	0,1±0,0	0,1±0,0	0,2±0,1	0,2±0,0	0,1±0,0	0,1±0,0
	HES	0,1±0,0	0,1±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0,1±0,0
CvO₂(PFC) [mlO ₂ /dl]	PFC	-	-	0,1±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
	HES	-	-	-	-	-	-
CvO₂%_(Hb) [%]	PFC	99±0	98±0	96±1	96±1	96±1	96±1
	HES	99±0	97±0	96±0	97±0	97±0	96±1
CvO₂%_(Phys) [%]	PFC	1±0	2±0	5±1	4±1	4±1	4±1
	HES	1±0	3±0	4±0	3±0	3±0	4±1
CvO₂%_(Plasma) [%]	PFC	1±0	2±0	4±1	3±1	3±1	3±0
	HES	1±0	3±0	4±0	3±0	3±0	4±1
CvO₂%_(PFC) [%]	PFC	-	-	0,8±0,2	0,6±0,2	0,6±0,1	0,6±0,1
	HES	-	-	-	-	-	-

Tab. 16: CvO₂: gemischtvenöser O₂-Gehalt; CvO₂(Hb) und CvO₂(Phys): gemischtvenöser Hb-O₂-Gehalt und gemischtvenöser physikalisch gelöster O₂-Gehalt; CvO₂(Phys) ist die Summe aus CvO₂(Plasma) und CvO₂(PFC); CvO₂%_(Hb), CvO₂%_(Phys), CvO₂%_(Plasma) und CvO₂%_(PFC): relative Anteile von Hb-O₂-Gehalt, physikalisch gelöstem, sowie in Plasma und PFC gelöstem O₂-Gehalt am CvO₂.

#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, p < 0,05.

O_2ER

Die O_2 -Extraktionsrate lag in beiden Gruppen zu Kontrollbedingungen bei ca. 30%, im Schock bei 65 bis 67% (siehe Tab. 17). Unmittelbar nach Therapie sank die O_2ER in beiden Gruppen auf Ausgangswerte. Zum Zeitpunkt 180'pT war sie in beiden Gruppen wieder auf Schockniveau.

Zu keinem Zeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Extraktion von an Hämoglobin gebundenem oder physikalisch gelöstem O_2 . Lediglich tendentiell war die O_2 -Extraktion aus Hb in der HES-Gruppe höher als in der PFC-Gruppe.

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
O_2ER [%]	PFC	30±6	67±10	29±3	36±4	46±7	62±5
	HES	27±3	66±8	28±3	39±4	46±3	66±3
$O_2ER_{(Hb)}$ [%]	PFC	29±6	67±10	9±5	20±7	28±11	52±8
	HES	26±3	65±8	11±5	26±5	35±4	58±5
$O_2ER_{(Phys)}$ [%]	PFC	57±3	69±4	88±3	91±2	93±1	94±1
	HES	59±3	70±3	87±2	91±1	92±1	95±1
$O_2ER_{(Plasma)}$ [%]	PFC	57±3	69±4	88±3	91±2	93±1	94±1
	HES	59±3	70±3	87±2	91±1	92±1	95±1
$O_2ER_{(PFC)}$ [%]	PFC	-	-	88±3	91±2	93±1	94±1
	HES	-	-	-	-	-	-

Tab. 17: O_2ER : O_2 -Extraktionsrate; $O_2ER_{(Hb)}$, $O_2ER_{(Phys)}$, $O_2ER_{(Plasma)}$ und $O_2ER_{(PFC)}$: Extraktionsrate von an Hb gebundenem, physikalisch, im Plasma und PFC gelöstem O_2 .

VO_2I

Den globalen O_2 -Verbrauch haben wir, wie unter 2.8.4.1 beschrieben, bis zum Ende der Schockphase mit dem DeltatracTM gemessen. Aus methodischen Gründen wurde ab dem Messzeitpunkt T der O_2 -Verbrauch nach dem Fick'schen Prinzip berechnet.

Unter Kontrollbedingungen (siehe Abb. 30) lag der VO_2I in beiden Gruppen bei ca. 118 ml O_2 /(min·m²), im Schock war er 25% niedriger und betrug ca. 88 ml O_2 /(min·m²).

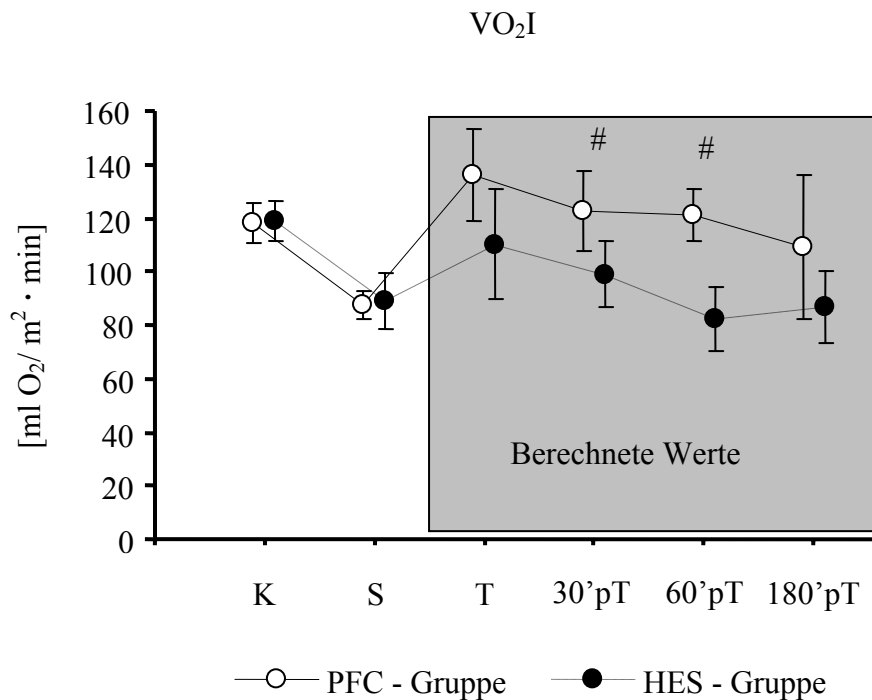


Abb. 30: VO_2I : globaler O_2 -Verbrauch, zu den Zeitpunkten K und S gemessen mit dem DeltatracTM, zu den späteren Zeitpunkten berechnet nach dem Fick'schen Prinzip (grau hinterlegt).
#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, $p < 0,05$.

Unmittelbar nach Therapie war der VO_2I in der PFC-Gruppe $136 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, 30'pT $123 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, 60'pT $121 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ und 180'pT $109 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$.

In der HES-Gruppe betrug der VO_2I zum Zeitpunkt T $110 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, 30'pT $99 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, 60'pT $82 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ und 180'pT $87 \text{ mlO}_2/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$.

Der VO_2I war in der PFC-Gruppe zu den Zeitpunkten T und 30'pT um 24%, 60'pT um 48% und 180'pT um 25% größer als in der HES-Gruppe. Zu den Zeitpunkten 30'pT und 60'pT erreichten die Unterschiede statistische Signifikanz.

Zu Kontrollbedingungen und im Schock steuerte in beiden Gruppen der an Hb gebundene O_2 ca. 96-97% zum globalen O_2 -Verbrauch bei, der physikalisch gelöste O_2 dagegen 3-4% (siehe Tab. 18).

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
VO₂I_(Hb) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	145±28	61±8	27±21	51±11	56±8	70±23
	HES	116±9	68±11	39±9	56±7	48±9	57±13
VO₂I_(Phys) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	5±1	2±0	93±15	67±15 #	53±12 #	39±12
	HES	6±1	2±1	67±17	53±10	36±10	26±6
VO₂I_(Plasma) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	5±1	2±0	75±16	54±11	47±10	36±8
	HES	6±1	2±1	67±17	53±10	36±10	26±6
VO₂I_(PFC) [mlO ₂ /(min·m ²)]	PFC	-	-	18±3	12±4	10±3	7±2
	HES	-	-	-	-	-	-
VO₂I%_(Hb) [%]	PFC	96±0	97±0	23±12	44±11	55±12	61±5
	HES	95±1	97±1	36±12	52±5	58±3	68±5
VO₂I%_(Phys) [%]	PFC	4±0 #	3±0	77±12	56±11	45±12	39±5
	HES	5±1	3±1	64±12	48±5	42±3	32±5
VO₂I%_(Plasma) [%]	PFC	4±1 #	3±0	60±10	46±8	37±9	33±4
	HES	5±1	3±1	64±12	48±5	42±3	32±5
VO₂I%_(PFC) [%]	PFC	-	-	14±2	10±3	8±3	6±1
	HES	-	-	-	-	-	-

Tab. 18: VO₂I_(Hb) und VO₂I_(Phys): absoluter Beitrag von an Hb gebundenem und physikalisch gelöstem O₂ zum globalen O₂-Verbrauch; VO₂I_(Phys) setzt sich zusammen aus VO₂I_(Plasma) und VO₂I_(PFC); VO₂I%_(Hb), VO₂I%_(Phys), VO₂I%_(Plasma) und VO₂I%_(PFC): relative Anteile des an Hb gebundenen, des physikalisch gelösten, sowie in Plasma und PFC gelösten Sauerstoffes an VO₂I.

#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, p < 0,05.

Unmittelbar nach Therapie betrug in der PFC-Gruppe der Anteil des an Hb gebundenen O₂ am VO₂I 23%, zum letzten Messzeitpunkt 61%. In der HES-Gruppe lag er zum Zeitpunkt T bei 36% und 180'pT bei 68%. Der relative Anteil des VO₂I_(Hb) war somit in der HES-Gruppe nach Therapie tendentiell höher als in der PFC-Gruppe.

In der HES-Gruppe deckte der physikalisch gelöste O₂ zum Zeitpunkt T 64% des O₂-Verbrauchs, zum Zeitpunkt 180'pT 32%. Im Vergleich dazu betrug in der PFC-Gruppe der Anteil zum Zeitpunkt T 77%, zum Zeitpunkt 180'pT 39%. In der PFC-Gruppe war somit zu jedem Messzeitpunkt nach Therapie der Anteil des physikalisch gelösten O₂ am VO₂I tendentiell höher.

O₂-Schuld

Die kumulative O₂-Schuld in der Schockphase haben wir wie unter 2.8.4.1 beschrieben ermittelt. Nach Therapie berechneten wir die O₂-Schuld aus dem basalen O₂-Bedarf und dem nach dem Fick'schen Prinzip berechneten O₂-Verbrauch VO₂I. Die Ergebnisse sind in Abb. 31 dargestellt.

Im Schock betrug die kumulative O₂-Schuld in beiden Gruppen ca. 122 mlO₂/kg.

Nach Therapie stieg die O₂-Schuld in der HES-Gruppe weiter an und erreichte zum Zeitpunkt 180'pT ca. 300 mlO₂/kg. In der PFC-Gruppe dagegen war durch den im Vergleich zur HES-Gruppe signifikant höheren O₂-Verbrauch die O₂-Schuld temporär niedriger. Sie lag zum Zeitpunkt T bei 95 mlO₂/kg und damit 22% unterhalb der Schockwerte. Zum Zeitpunkt 30'pT lag die O₂-Schuld in der PFC-Gruppe bei 99 mlO₂/kg, entsprechend 19% unter Schockniveau. Erst zum Zeitpunkt 60'pT wurde in der PFC-Gruppe mit 122 mlO₂/kg eine O₂-Schuld wie im Schock

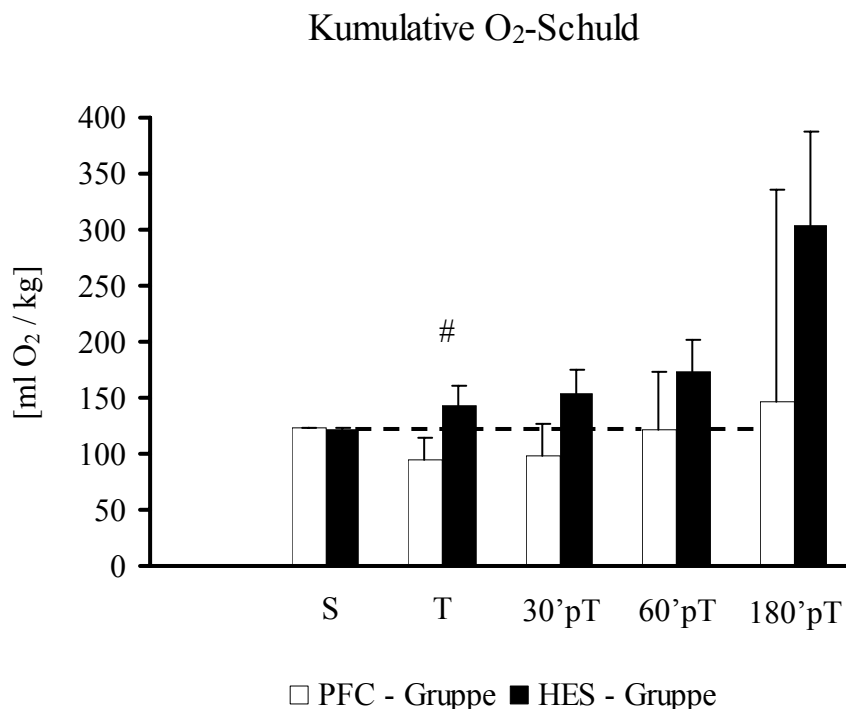


Abb. 31: Kumulative O₂-Schuld. Im Schock Online-Messung der O₂-Schuld mithilfe des DeltatracTM. Nach Therapie Bestimmung aus basalem O₂-Bedarf und des nach dem Fick'schen Prinzip berechneten VO₂I. Gestrichelte Linie: Schockniveau der O₂-Schuld.

#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, $p < 0,05$.

erreicht. 180'pT lag die O₂-Schuld in der PFC-Gruppe bei 146 mlO₂/kg.

Im Gruppenvergleich war die O₂-Schuld in der PFC-Gruppe zum Zeitpunkt T um 33% (statistisch signifikant $p < 0,05$), 30'pT um 35%, 60'pT um 29% und 180'pT um 52% kleiner als in der HES-Gruppe.

Säure-/Basenhaushalt

Zwischen den Gruppen gab es keine biologisch relevanten Unterschiede im Säure-/ Basenhaushalt (siehe Tab. 19).

Der arterielle pH lag zu Kontrollbedingungen bei 7,4, im Schock bei 7,2. Nach Therapie stieg der arterielle pH in beiden Gruppen tendentiell an.

Die gemischtvenöse Lactat-Konzentration betrug in beiden Gruppen unter Kontrollbedingungen 1,1 mmol/l und 4,5 mmol/l im Schock. Nach Therapie war die Lactat-Konzentration in der HES-Gruppe höher als in der PFC-Gruppe.

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
pH	PFC	7,4	7,2	7,2	7,3	7,3	7,3±0,1
	HES	7,4	7,2	7,1	7,2	7,3	7,3
Lac [mmol/l]	PFC	1,1±0,3	4,5±1,9	4,7±1,3	2,6±0,8	1,5±0,5	1,5±1,0
	HES	1,1±0,4	4,5±0,9	4,3±0,9	2,9±0,8	1,9±0,6	1,9±0,5
BE [mmol/l]	PFC	-3±1	-12±2	-12±2	-10±2	-8±1 #	-11±2
	HES	-3±1	-14±1	-14±1	-11±1	-10±0	-11±1
HCO₃⁻ [mmol/l]	PFC	21±1	14±1	15±1	17±1	18±1	15±2
	HES	20±1	13±1	14±1	17±1	17±1	15±1
PaCO₂ [mmHg]	PFC	33±2	36±4	40±4	35±4	34±3	31±3
	HES	32±3	33±1	41±7	37±3	35±3	33±2

Tab. 19: pH: arterieller pH; Lac: gemischtvenöse Lactat-Konzentration; BE: arterieller Basenüberschuss; HCO₃⁻: arterielle Hydrogenkarbonat-Konzentration; PaCO₂: arterieller CO₂-Partialdruck.

#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, $p < 0,05$.

Der arterielle Basenüberschuß betrug in beiden Gruppen zum Zeitpunkt K -3 mmol/l und -12 bis -14 mmol/l im Schock. Nach Therapie war er in der PFC-Gruppe zum Zeitpunkt 60'pT signifikant niedriger als in der HES-Gruppe.

Die arterielle HCO_3^- -Konzentration und der arterielle CO_2 -Partialdruck lagen in beiden Gruppen allzeit im Normbereich.

Zusammenfassung

In der PFC-Gruppe war infolge eines vermehrten physikalischen O_2 -Angebotes der globale O_2 -Verbrauch bis zum Zeitpunkt 60'pT signifikant höher. Es folgten ein geringerer Basenüberschuß, sowie eine Reduzierung der O_2 -Schuld bis eine Stunde nach Therapie. Die globale Gewebeoxygenierung war in der PFC-Gruppe bis eine Stunde nach Therapie signifikant besser.

3.5 Regionaler intestinal-mukosaler Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung

Tab. 20 zeigt die Meßergebnisse des mukosalen Blutflusses, des mukosalen O_2 -Angebotes und des intestinalen pH.

Mukosaler Blutfluß

Der intestinal-mukosale O_2 -Transport und die Gewebeoxygenierung sind abhängig vom Blutfluß in der Dünndarmmukosa. Diesen haben wir mithilfe von fluoreszierenden Mikrosphären gemessen (siehe 2.8.3.3). Die Ergebnisse sind für beide Gruppen in Tab. 20 als Median \pm Interquartilsabstand in $\mu\text{l}/(\text{g}\cdot\text{min})$, sowie in Abb. 32 in Form von Summenhistogrammen in $\text{ml}/(\text{g}\cdot\text{min})$ dargestellt. Die Histogramme zeigen zu jedem Messzeitpunkt den regionalen mukosalen Blutfluß in Klassen von 0,1 $\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{g})$ in Abhängigkeit von der relativen Häufigkeit in %. Für jedes Histogramm ist die Anzahl n der Messwerte angegeben und der Median schwarz markiert.

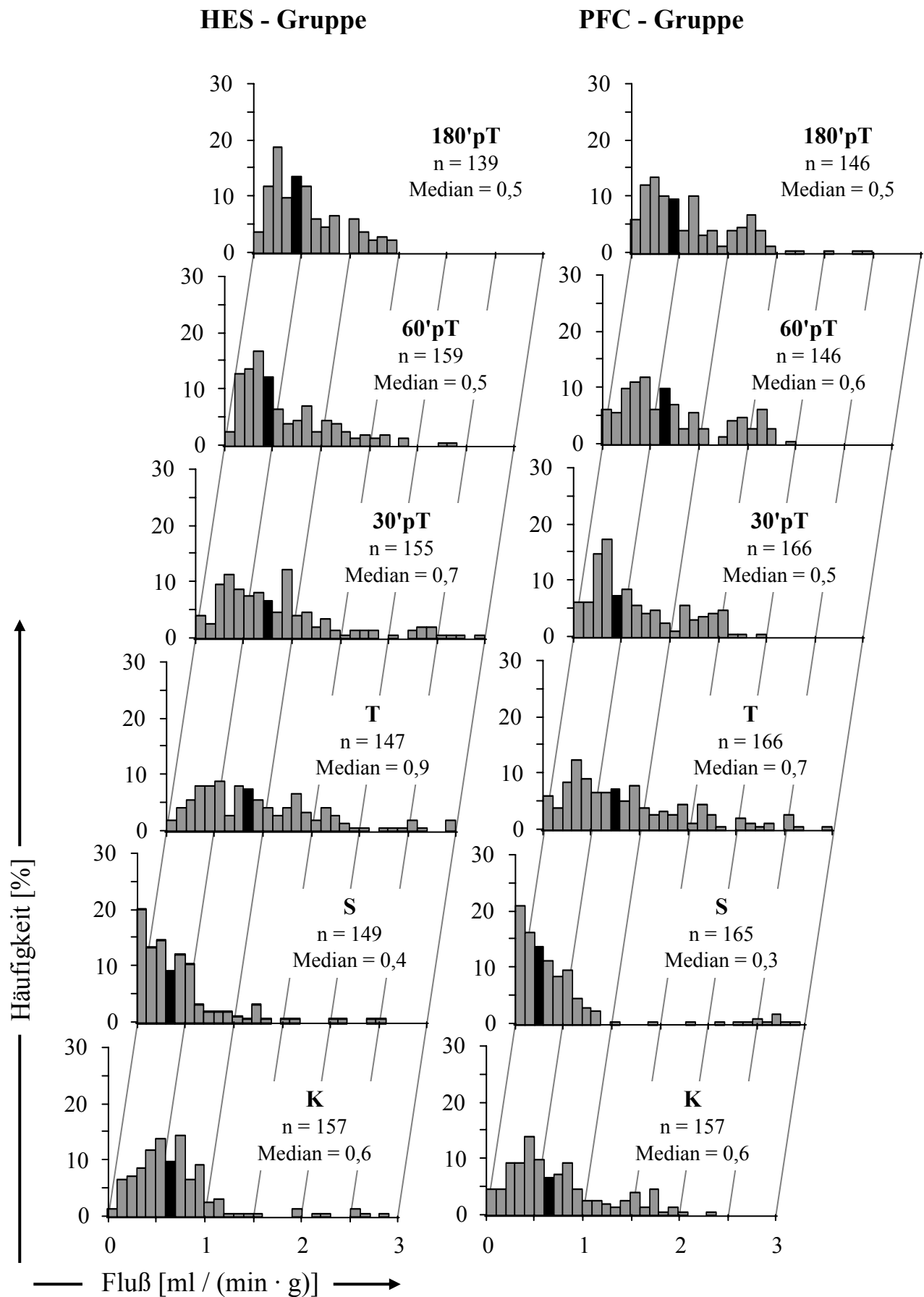


Abb. 32: Histogramme der regionalen Blutflußmessung in der Dünndarmmukosa. Abszisse: Regionaler Blutfluß in Klassen von 0,1 ml / (min · g). Ordinate: Relative Häufigkeit der Klassen in %. n: Anzahl der Einzelmessungen. Der Median ist schwarz markiert.

Zu Kontrollbedingungen sind die Histogramme in beiden Gruppen nahezu glockenförmig, der Blutfluß in der Dünndarmmukosa ist um einen Median von 0,6 ml/(g·min) gleichmäßig verteilt.

Im Schock sind die Histogramme in beiden Gruppen durch die mukosale Minderperfusion stark linksverschoben, der Median lag in beiden Gruppen bei der Hälfte des Ausgangswertes.

Infolge der Volumentherapie und der konsekutiven Hämodilution erholte sich die mukosale Perfusion in beiden Gruppen, die Form der Histogramme wird flacher und breiter. In der HES-Gruppe (0,9 ml/(g·min)) war der regionale Blutfluß tendentiell höher als in der PFC-Gruppe (0,7 ml/(g·min)). Später verschieben sich die Histogramme wieder nach links in Richtung niedrigerer Blutflusswerte. Zu allen Zeitpunkten zeigt die Form der Histogramme in beiden Gruppen eine ähnliche Verteilung der Blutflusswerte, der mukosale Blutfluß war in beiden Gruppen statistisch nicht unterschiedlich.

Mukosale DO₂

Das O₂-Angebot an die Dünndarmmukosa DO_{2muc} lag zu Kontrollbedingungen in beiden Gruppen bei 94-97 µlO₂/(g·min), im Schock bei 30-35 µlO₂/(g·min), entsprechend einem Drittel des Ausgangswertes. Unmittelbar nach Therapie betrug das DO_{2muc} in beiden Gruppen ca. 80 µlO₂/(g·min), entsprechend ca. 85% des Kontrollwertes. 180'pT lag es in beiden Gruppen bei etwa 40 µlO₂/(g·min).

Zu Kontrollbedingungen und im Schock wurde in beiden Gruppen das mukosale O₂-Angebot zu 97-98% von dem an Hb gebundenen O₂ gedeckt, der physikalisch gelöste O₂ steuerte zum DO_{2muc} 2-3% bei.

Nach Therapie änderte sich der Beitrag des an Hb gebundenen und physikalisch gelösten O₂ am DO_{2muc}. In der HES-Gruppe deckte der an Hb gebundene O₂ bei T 81% und 30'pT 79% des O₂-Angebotes an die Dünndarmmukosa. Der Beitrag war signifikant höher als in der PFC-Gruppe (77% und 76%).

Parameter	Gruppe	Messzeitpunkt					
		K	S	T	30'pT	60'pT	180'pT
BF_{muc} [μl/(g·min)]	PFC	660±150	310±90	850±250	500±210	610±110	500±60
	HES	550±140	280±110	840±390	600±240	490±160	520±150
DO_{2muc} [μlO ₂ /(g·min)]	PFC	94±16	30±8	79±26	45±18	50±11	43±13
	HES	97±23	35±23	81±21	57±14	48±7	39±13
DO_{2muc(Hb)} [μlO ₂ /(g·min)]	PFC	92±16	29±8	58±21	35±12	36±8	32±10
	HES	95±22	34±23	70±17	45±11	36±8	28±10
DO_{2muc(Phys)} [μlO ₂ /(g·min)]	PFC	2±0	1±0	20±7	10±5	14±3	12±2
	HES	2±0	1±1	18±6	12±4	9±3	10±3
DO_{2muc(Plasma)} [μlO ₂ /(g·min)]	PFC	2±0	1±0	16±5	9±4	11±2	10±2
	HES	2±0	1±1	18±6	12±4	9±3	10±3
DO_{2muc(PFC)} [μlO ₂ /(g·min)]	PFC	-	-	4±2	2±1	3±1	2±1
	HES	-	-	-	-	-	-
DO₂%_{muc(Hb)} [%]	PFC	98±0	97±0	77±2 #	76±3 #	75±3	75±2
	HES	98±0	97±0	81±2	79±1	78±2	77±2
DO₂%_{muc(Phys)} [%]	PFC	2±0	3±0	23±2 #	24±3 #	25±3	25±2
	HES	2±0	3±0	19±2	21±1	22±2	23±2
DO₂%_{muc(Plasma)} [%]	PFC	2±0	3±0	19±2	20±2	21±3	22±2
	HES	2±0	3±0	19±2	21±1	22±2	23±2
DO₂%_{muc(PFC)} [%]	PFC	-	-	5±1	4±1	4±1	4±1
	HES	-	-	-	-	-	-
pHi	PFC	7,2±0,1	6,7±0,2	6,8±0,1	6,9±0,2	7,0±0,2	7,0±0,2
	HES	7,2±0,1	6,8±0,1	7,0±0	7,1±0,1	7,0±0,1	7,0±0,1

Tab. 20: BF_{muc}: Blutfluß Dünndarmmukosa; DO_{2muc}: O₂-Angebot Dünndarmmukosa; DO_{2muc(Hb)} und DO_{2muc(Phys)}: absoluter Beitrag von an Hb gebundenem und physikalisch gelöstem O₂ zum O₂-Angebot Dünndarmmukosa; DO_{2muc(Phys)} setzt sich zusammen aus DO_{2muc(Plasma)} und DO_{2muc(PFC)}; DO₂%_{muc(Hb)}, DO₂%_{muc(Phys)}, DO₂%_{muc(Plasma)} und DO₂%_{muc(PFC)}: relative Anteile des an Hb gebundenen, des physikalisch gelösten, sowie in Plasma und PFC gelösten Sauerstoffes am DO_{2muc}; pHi: intestinal-mukosaler pH.
#: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, p < 0,05.

Der Beitrag des physikalisch gelösten O₂ betrug in der HES-Gruppe direkt nach Therapie 19% und 21%, in der PFC-Gruppe 23% und 24%. Zu den Zeitpunkten T und 30'pT war der Beitrag von physikalisch gelöstem O₂ in der PFC-Gruppe signifikant höher als in der HES-Gruppe. Die Unterschiede sind auf die in der PFC-Gruppe zusätzlich in PerflubronTM 60% gelöste O₂-Menge zurückzuführen.

pHi

Der tonometrisch gemessene (siehe 2.8.4.4), intestinal mukosale pH lag zu Kontrollbedingungen in beiden Gruppen bei 7,2, im Schock bei 6,8. Nach Therapie betrug er in beiden Gruppen 7,0, Kontrollwerte wurden nicht erreicht (siehe Tab. 20).

Intestinal-mukosaler Gewebesauerstoffpartialdruck

Den Gewebesauerstoffpartialdruck auf der jejunalen Mukosaoberfläche haben wir mit zwei MDO-Elektroden gemessen (siehe 2.8.4.3). Die Ergebnisse sind in Abb. 33 in Form von Summenhistogrammen dargestellt. Zu jedem Messzeitpunkt sind die Anzahl *n* der Messergebnisse und der Median angegeben.

Zu Kontrollbedingungen besteht in beiden Gruppen Normoxie, die Histogramme zeigen eine glockenförmige Verteilung. Der Median liegt in der HES-Gruppe bei 21,2 mmHg und in der PFC-Gruppe bei 23,1 mmHg.

Im Schock sind in beiden Gruppen als Zeichen einer Gewebehypoxie die Histogramme stark linksverschoben. Der Median liegt in der HES-Gruppe bei 8,9 mmHg und in der PFC-Gruppe bei 10,0 mmHg. Die hypoxischen Werte unter 10 mmHg sind in beiden Gruppen erhöht.

In der HES-Gruppe verbessert sich durch die Therapie der mukosale Gewebesauerstoffpartialdruck, das Histogramm zum Zeitpunkt T nimmt wieder annähernd Glockenform an, der Median ist 20,8 mmHg. Das Ausgangsniveau wird in der HES-Gruppe nach Therapie jedoch nicht erreicht. Zu den Messzeitpunkten 30'pT, 60'pT und 180'pT verschieben sich die Histogramme immer weiter nach links, der Median sinkt ab, er liegt zum Zeitpunkt 30'pT bei 17,5 mmHg, 60'pT bei 13,9 mmHg und 180'pT bei 8,6 mmHg. Die Anzahl der hypoxischen Werte nimmt zu, zum Zeitpunkt 180'pT sind die Werte wieder auf Schockniveau.

In der PFC-Gruppe dagegen führt die Therapie zu einer vollkommenen Wiederherstellung der mukosalen Gewebeoxygenierung über 60 Minuten. Bis zum Zeitpunkt 60'pT zeigen die Histogramme Normoxie und eine glockenförmige Verteilung, im Vergleich dazu sind in der HES-

Gruppe die Histogramme weiter nach links verschoben und beinhalten mehr hypoxische Werte. Unmittelbar nach Therapie beträgt der Median in der PFC-Gruppe 24,9 mmHg und zum Zeitpunkt 30'pT 25,9 mmHg (Ausgangswert 23,1 mmHg). Zu den Messzeitpunkten T und 30'pT liegen deutlich mehr hyperoxische Werte als zu Kontrollbedingungen vor. 60'pT ist das Histogramm zwar diskret nach links verschoben, es zeigt jedoch weiterhin Normoxie, der Median ist 19,5 mmHg. Das Histogramm zum Zeitpunkt 180'pT mit einem Median von 10,1 mmHg bildet eine Situation wie im Schock ab und zeigt auch in der PFC-Gruppe eine Gewebhypoxie.

Im Vergleich zur HES-Gruppe ist in dem Zeitraum von Therapiebeginn bis 60'pT in der PFC-Gruppe die mukosale Gewebeoxygenierung deutlich besser. Der Median liegt in der PFC-Gruppe zum Messzeitpunkt T um 4,1 mmHg, 30'pT um 8,4 mmHg und 60'pT um 5,6 mmHg höher als in der HES-Gruppe. Prozentual ist der Medianwert in der PFC-Gruppe zum Zeitpunkt T um 20%, 30'pT um 48% und 60'pT um 40% höher als in der HES-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind in Abb. 34 deutlich zu sehen ($p = 0,056$ zum Zeitpunkt T).

In Abb. 34 handelt es sich um die gleichen Histogramme wie in Abb. 33. In der Abbildung sind die hypoxischen Werte unter 10 mmHg schwarz markiert und zu jedem Zeitpunkt ihre relative Häufigkeit n_{hypox} in % angegeben.

Unter normoxischen Ausgangsbedingungen beträgt der Anteil der hypoxischen Werte an den gemessenen Werten in beiden Gruppen weniger als 10%. Während der Gewebhypoxie im Schock sind die Histogramme stark nach links in Richtung der hypoxischen Werte verschoben, ihr Anteil nimmt in beiden Gruppen auf über 50% zu.

In der HES-Gruppe ist unmittelbar nach Therapie das Histogramm wieder deutlich nach rechts verschoben und annähernd glockenförmig. Der Anteil der hypoxischen Werte liegt zu diesem Zeitpunkt bei 23% und ist mehr als doppelt so groß wie unter Kontrollbedingungen. Zu den späteren Zeitpunkten verschieben sich die Histogramme immer weiter nach links.

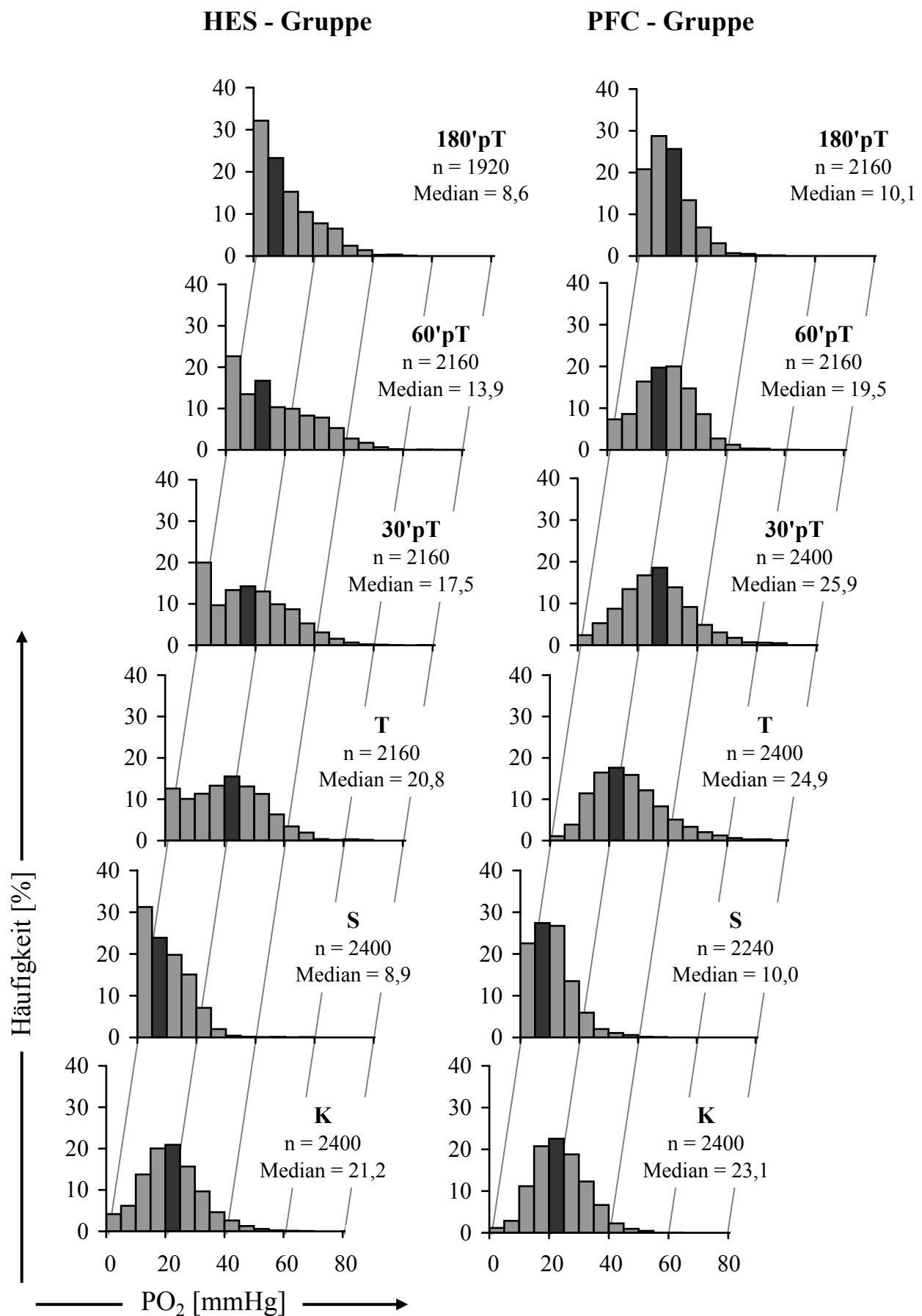


Abb. 33: Histogramme der tpO₂-Messungen auf der Dünndarmmukosa. Abszisse: TpO₂-Messwerte in Klassen von 5 mmHg. Ordinate: Relative Häufigkeit der Klassen in %. n: Anzahl der Einzelmessungen. Der Median ist schwarz markiert.

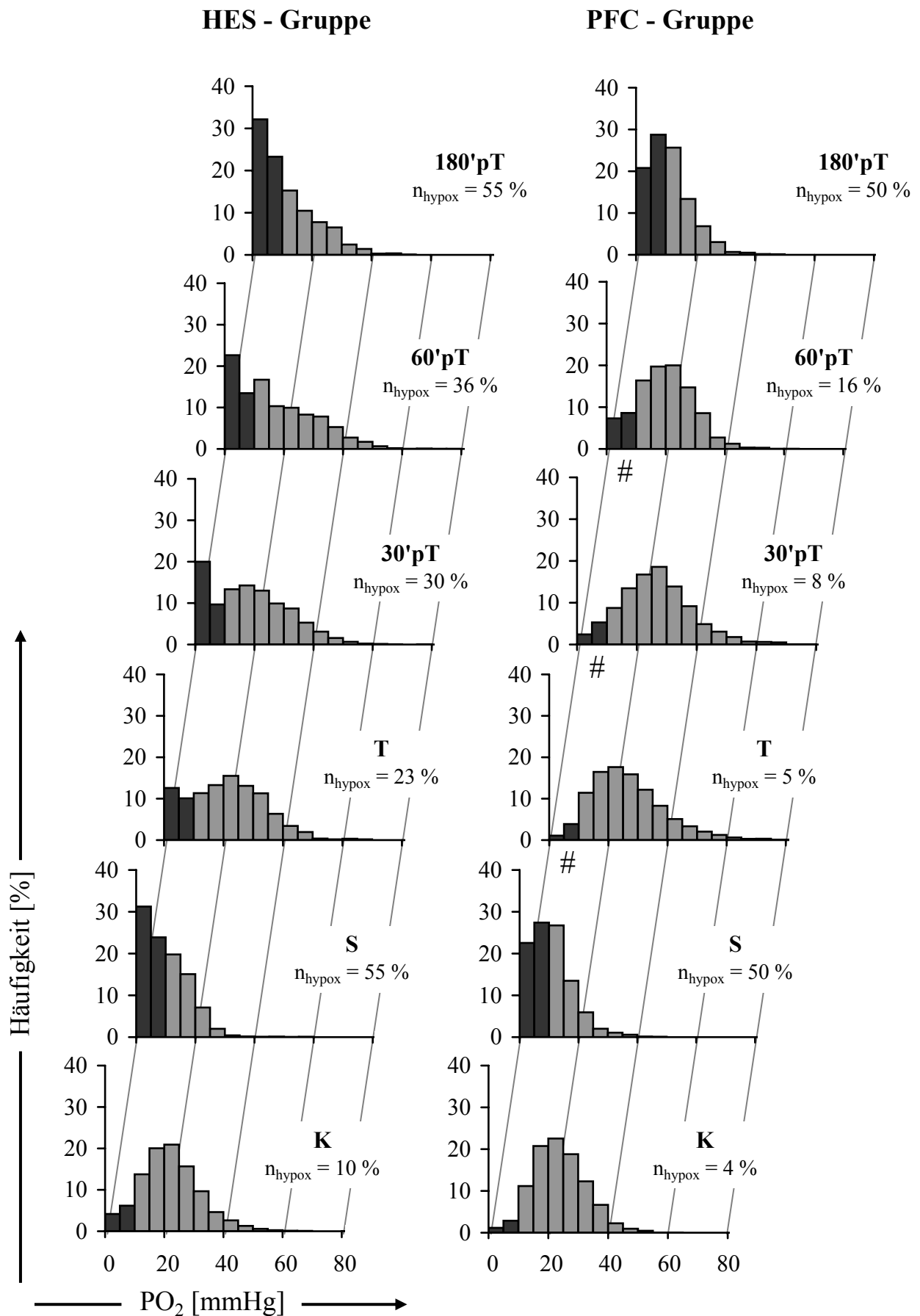


Abb. 34: Histogramme der tpO₂-Messungen auf der Dünndarmmukosa. n_{hypox} = Häufigkeit der hypoxischen Werte von 0-10 mmHg in %. Die Klassen 0-10 mmHg sind schwarz markiert. #: signifikanter Unterschied zwischen PFC- und HES-Gruppe, $p < 0,05$.

In der PFC-Gruppe beträgt unmittelbar nach Therapie der Anteil der hypoxischen Werte 5% und ist so groß wie unter Ausgangsbedingungen. Zu den späteren Messzeitpunkten nimmt auch in der PFC-Gruppe der Anteil der hypoxischen Werte wieder zu.

Festzuhalten ist, daß im Vergleich zur HES-Gruppe in der PFC-Gruppe unmittelbar nach Therapie fast alle hypoxischen Werte verschwinden. Zum Messzeitpunkt T finden sich in der PFC-Gruppe 18%, 30'pT 22% und 60'pT 20% weniger hypoxische Werte als in der HES-Gruppe. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Zusammenfassung

Das auch intestinal vermehrte physikalische O₂-Angebot führte bei gleicher mukosaler Perfusion in der PFC-Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung der mukosalen Oxygenierung.

3.6 Überlebenszeit

Die 6h-Überlebensrate (siehe Abb. 35) war in der PFC-Gruppe höher als in der HES-Gruppe (PFC-Gruppe 40%, entspr. 4/10, HES-Gruppe 10%, entspr. 1/10 Tieren; $p = 0,066$).

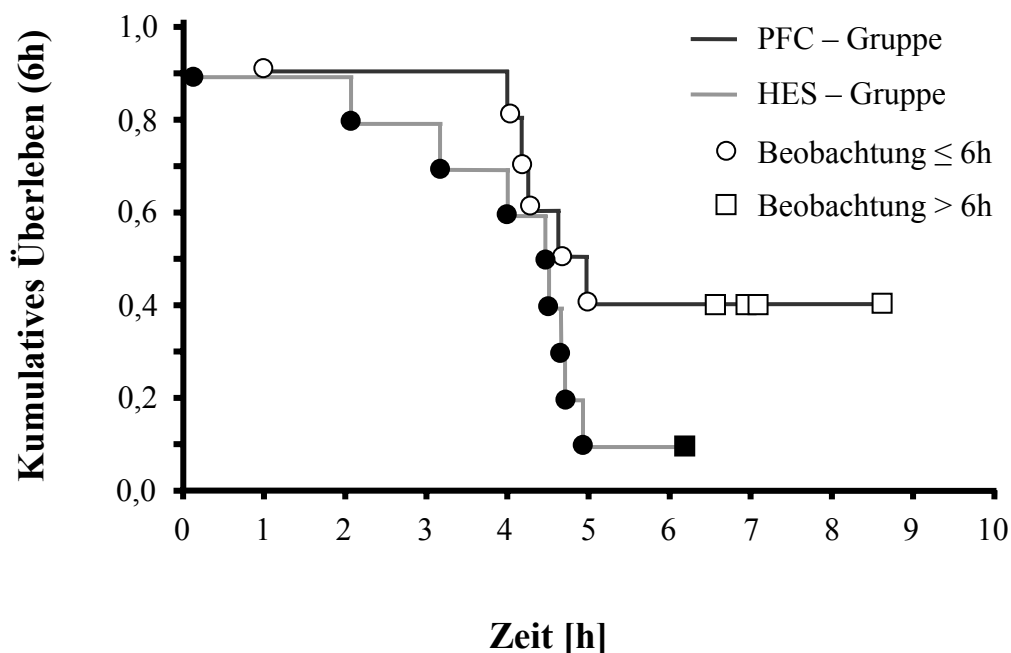


Abb. 35: 6h-Überlebensrate. $p = 0,066$.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie haben wir die Effekte des künstlichen Sauerstoffträgers Perflubron™ 60% als Supplement zur Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks auf Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung untersucht (Verum-Gruppe = PFC-Gruppe vs. Kontrollgruppe = HES-Gruppe). Für die Studie induzierten wir am Modell des narkotisierten, splenektomierten Beagle-Hundes einen kontrollierten hämorrhagischen Schock.

4.1 Hauptergebnisse

Nach Infusion von 2,7 g/kg KG Perflubron™ 60% betrug im Vollblut die PFC-Konzentration 2,2 g/dl. In dieser Konzentration führte die Supplementierung der konventionellen Volumentherapie mit Perflubron™ 60% zu folgenden Ergebnissen:

1. In der PFC-Gruppe verbesserte in der ersten Stunde nach Therapie ein höherer Anteil physikalisch gelösten Sauerstoffes am globalen Sauerstoffangebot den globalen Sauerstofftransport.
2. In der PFC-Gruppe stieg der globale Sauerstoffverbrauch temporär so stark an, daß die im Schock eingegangene, kumulative Sauerstoffschuld zeitweise um ca. 20% abgebaut wurde.
3. In der PFC-Gruppe war im Vergleich zur HES-Gruppe in der ersten Stunde nach Therapie die Gewebeoxygenierung der Dünndarmmukosa infolge eines höheren Anteils an physikalisch gelöstem Sauerstoff, durch einen diskret höheren Gewebe-PO₂ und durch signifikant weniger hypoxische Gewebe-PO₂-Werte verbessert.
4. In der PFC-Gruppe wurde eine höhere 6h-Überlebensrate erreicht.

4.2 Diskussion der Methodik

4.2.1 Tierexperimentelles Modell

Physiologische Unterschiede bei Labortieren erfordern eine sorgfältige Auswahl der geeigneten Spezies [337]. Unsere Studie haben wir aus mehreren Gründen an Hunden durchgeführt.

4.2.1.1 Auswahl der Spezies

In der vorliegenden Studie wurden Parameter des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung, der Makrohämodynamik, der Myokardfunktion und -oxygenierung gemessen. Die Vielzahl der verwendeten Messkatheter und Sonden, sowie die damit verbundene, ausgedehnte chirurgische Präparation machte eine Studie an Großtieren notwendig.

Da seit Jahrzehnten der Großteil der Experimente zum experimentellen Schock an Hunden durchgeführt wird, ist die Physiologie dieser Tiere auf dem Gebiet am besten erforscht, der Vergleich der Forschungsergebnisse fällt daher leichter.

Paarhufer, wie das Hausschwein oder das Schaf, schieden als Versuchstiere aus, weil sie im Vergleich zum Menschen und Hund viele ortständige Pulmonale Intravaskuläre Makrophagen besitzen [334]. Nach Phagozytose führen bei diesen Spezies intravaskulär applizierte Perfluorkarbon-Emulsionen regelmäßig zu pulmonaler Hypertonie, die teilweise über Stunden anhält [82]. Hämodynamik und Gasaustausch können dadurch beeinträchtigt werden [293]. Bei Hunden wurden derartige Effekte nicht beobachtet [19].

4.2.1.2 Modell des splenektomierten Beagles

Im Gegensatz zum Menschen besitzt die Milz beim Hund eine Blutspeicherfunktion [12]. Bei schwerer Hypoxie im hämorrhagischen Schock [180], oder durch Beatmung mit sauerstoffarmen Gasgemischen [164], kann die Hundemilz zur Kompensation ein beträchtliches Blutvolumen in den Blutkreislauf ausschütten. Durch Milzkontraktion kann beim Hund der Hämatokrit um etwa 30% ansteigen [271]. Die Milzkontraktion wird durch ein Trabekelsystem aus glatter Muskulatur

ermöglicht [126;323], vermittelt wird diese Reaktion durch α_1 -Rezeptoren [230;231]. In der Natur stellt diese physiologische Reaktion einen lebenswichtigen Mechanismus in „fight and flight“-Situationen dar. Im Labor würden dadurch Messergebnisse im Schock und während der Schocktherapie in einem nicht kalkulierbaren Maße verfälscht werden. Die Studienergebnisse könnten auf den Menschen nur schwer übertragen werden.

Wir haben deshalb die Hunde mindestens sechs Wochen vor Versuchsbeginn splenektomiert und die Erythropoese in den nachfolgenden Wochen mit oralen Eisenpräparaten unterstützt. Bei unseren Versuchstieren handelte es sich um ausgewachsene Beagle-Hunde. Sehr junge Welpen tolerieren aufgrund ihrer physiologischen Hämodilution einen hämorrhagischen Schock viel schlechter als ausgewachsene Hunde [245;274].

4.2.1.3 Haemobartonella canis

Bei der routinemäßigen klinischen Kontrolluntersuchung fiel ein Hund (#1279) am 49. Tag post Splenektomie durch Apathie, Inappetenz und einen reduzierten Allgemeinzustand auf. Der hinzugezogene Veterinär unseres Instituts stellte bei dem Tier blasse Konjunktiven, Kachexie und Fieber (39,8 °C) fest. Einige Wochen später entwickelte ein zweites Tier (#1295) eine sehr ähnliche Symptomatik [155].

Diagnostik

Mit dem Krankheitsausbruch bei #1279 haben wir eine ausgedehnte Diagnostik eingeleitet: die abdominelle Sonographie und die Röntgenaufnahme des Thorax waren unauffällig. Im peripheren Blutaussstrich zeigte sich eine extreme Anämie mit Linksverschiebung der Leukozyten. Im Knochenmarkspunktat fand sich ein Anstieg der Erythropoese und in geringerem Umfang der Lymphopoese. Die Granulopoese war reduziert, eine Megakaryopoese war nicht nachweisbar. Die Ergebnisse der Blutanalyse lagen im Normbereich (Referenzwerte siehe [213]). Die Analyse des Eisenstoffwechsels zeigte eine stark erniedrigte Eisenkonzentration im Serum, bei vollen

Eisenspeichern war die Eisentransportkapazität stark reduziert. Die Folat- und Cobalaminwerte im Serum lagen im Normbereich.

Native und Giemsa-gefärbte Blutausstriche der beiden erkrankten Hunde zeigten Aniso- und Poikilozytose, Hyperchromasie, die nach Splenektomie typischen Howell-Jolly-Körperchen, aber auch auffällige basophile, epi- und intraerythrozytär gelegene Einschlusskörperchen (siehe Abb. 36). Aufgrund der elektronenmikroskopischen Untersuchung ergab sich der Verdacht auf eine Infektion mit *Haemobartonella canis*.

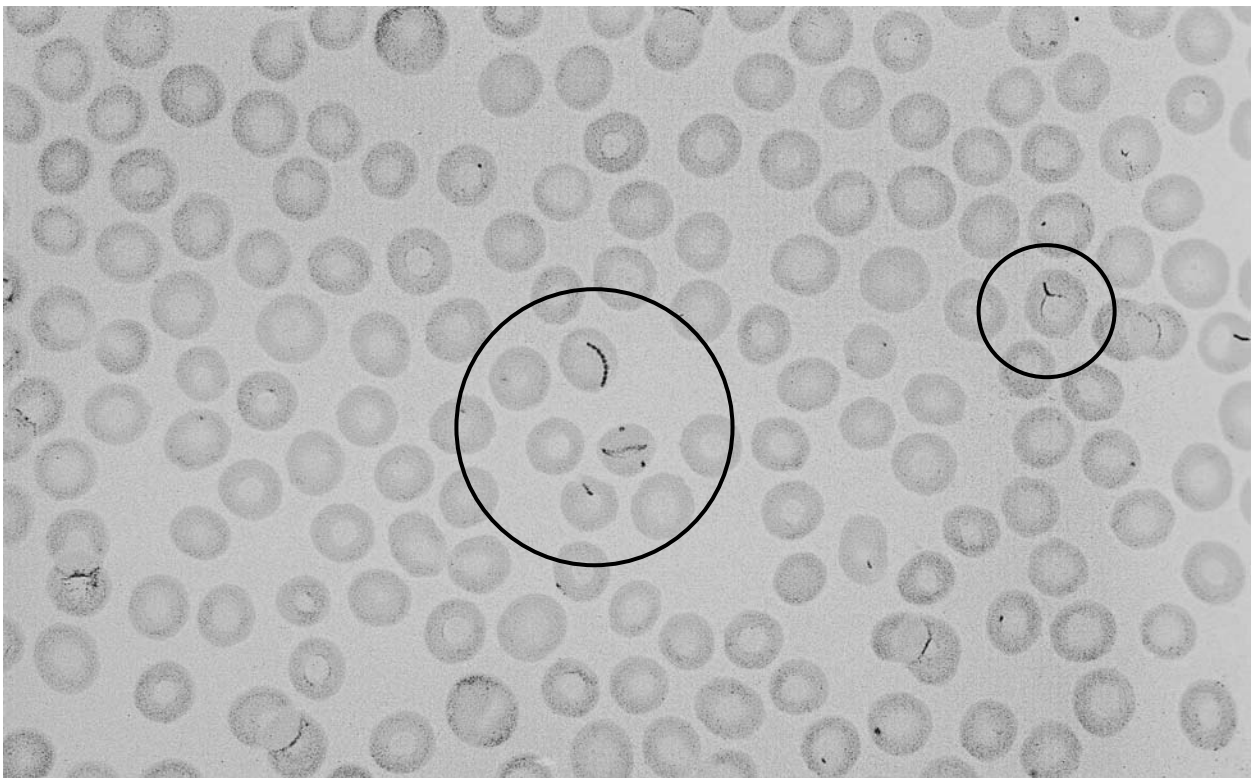


Abb. 36: Blutausstrich (Giemsa-Färbung) eines mit *Haemobartonella canis* infizierten Beagle-Hundes. Die Organismen liegen in typischen pleomorphen Formen auf der Erythrozytenoberfläche vor: einzelne kokkoide und bazilliforme Bakterien, ketten- und violinbogenförmige (großer Kreis), sowie Y-förmig aufgezwigte Anordnung in Gruppen (kleiner Kreis).

Therapie

Aufgrund ihrer schweren Anämie wurden beide Hunde unverzüglich mittels Transfusion von jeweils 200 ml aus Hundeblood gewonnenem Erythrozytenkonzentrat und 100 mg Methylpredni-

solon i.v. behandelt. Prednison wurde für vier Tage in einer Dosierung von 2 mg/kg täglich verabreicht und anschließend über zehn Tage schrittweise reduziert. Alle unsere Versuchstiere wurden über 42 Tage antimikrobiell mit Oxytetracyclin (40 mg/kg p.o. täglich) behandelt.

Nach der Therapie zeigten die beiden Hunde #1279 und #1295 keinen Hinweis mehr für eine Anämie oder Infektion, die Differentialblutbilder lagen im Normbereich. Beide Tiere wurden deshalb in die geplante Schockstudie eingeschlossen, die Experimente verliefen erfolgreich und in Einklang mit den anderen Experimenten, wie die Einzelfalldarstellungen in Abb. 25 bis 29 und die Modellauswertung (siehe 3.1) zeigen.

Charakterisierung des Erregers

Haemobartonella canis wird zur Familie der Rickettsien gezählt, der Erreger ist weltweit verbreitet, die genaue Inzidenz ist nicht bekannt. Auf der Erythrozytenoberfläche infizierter Hunde bilden die basophilen Bakterien pleomorphe Formen. Beschrieben sind die kokkoiden, bazilliformen und ringförmigen Strukturen einzelner Bakterien, sowie die Anordnung in Gruppen mit Bildung ketten- und violinbogenförmiger als auch Y-förmig aufgezweigter Strukturen (vgl. Abb. 36). Elektronenmikroskopisch zeigen sich die Erreger in kleinen Grübchen und Einkerbungen der Erythrozytenmembran adhärent, penetrieren diese aber nicht [319]. Der Erregernachweis gelingt am besten mittels Blutausstrich und Giemsa-Färbung, Versuche zur Erregerkultur waren bisher nicht erfolgreich.

Haemobartonella canis ist als Ursache sporadischer hämolytischer Anämien beim Hund bekannt [65;329]. Die Infektion verläuft bei nichtsplenektomierten Hunden häufig in latenter Form, die infizierten Tiere sind asymptomatische Träger und im peripheren Blut ist der Erreger nur sporadisch nachweisbar. Zu einem Ausbruch der Erkrankung kann es bei beeinträchtigter Immunkompetenz, beispielsweise durch parasitäre oder andere Begleiterkrankungen kommen [24;27]. Relativ häufig wurde ein plötzlicher Krankheitsausbruch nach Splenektomie von Hunden beobachtet, die vorher asymptomatisch waren [13;238].

Experimentell konnte die Erkrankung auf splenektomierte Tiere durch Injektion und Ingestion infizierten Blutes [13;36;179;238] sowie durch Zecken [282], dem vermutlichen natürlichen Vektor, übertragen werden. Bei den experimentell infizierten Hunden wurde eine Inkubationszeit von etwa zwei Wochen festgestellt [65]. Die in der Literatur beschriebenen Symptome sind sehr vielfältig: Anämie, Leukopenie, Leukozytose, Eosinophilie, erhöhte Temperatur, Schleimhautblässe, Trägheit, Appetitlosigkeit, Polydipsie, Untergewicht und Hämoglobinurie. Eine Therapie im akuten Stadium kann mit Tetrazyklin, Oxytetracyklin oder Chloramphenicol erfolgen [138], nicht selten wurde jedoch auch nach antibiotischer Therapie eine weiterbestehende Parasitämie beobachtet.

Zusammenfassung und Bewertung

Durch die akute Anämie bei den beiden Tieren #1279 und #1295 waren wir zufällig auf eine Infektion mit *Haemobartonella canis* gestoßen, die Infektionsquelle ließ sich bisher nicht ergründen. Beide Tiere konnten erfolgreich gegen die Infektion therapiert werden, die anschließenden Schockversuche verliefen ebenfalls erfolgreich. Bei den anderen Tieren aus der hier vorliegenden Studie wurden nach Splenektomie ebenfalls wöchentliche Blutbildkontrollen durchgeführt. Eine Infektion mit *Haemobartonella canis* ist dabei nicht aufgefallen. Das Vorhandensein einer latenten, asymptomatischen Infektion kann aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

4.2.1.4 Anästhesie

Während der Versuche mussten bei allen Tieren eine vergleichbare Narkosetiefe erreicht und narkosebedingte Schwankungen des Sauerstoffverbrauchs vermieden werden.

Für die Anästhesie der Tiere wurden Fentanyl und Midazolam kombiniert. Narkosebedingte hämodynamische Beeinträchtigungen der Tiere waren nicht zu beobachten. Tverskoy et al. konnten unter Ruhebedingungen an isoliert perfundierten Dünndarmschlingen des Hundes durch

Fentanyl eine dosisabhängige Senkung des regionalen intestinalen Sauerstoffverbrauchs und Erhöhung des intestinalen Blutflusses messen [312]. Hierbei wurden Einzeldosen unterschiedlicher Konzentrationen verwendet. Inwieweit diese Beobachtungen auf unser Schockmodell und eine kontinuierliche Infusion übertragbar sind, ist unbekannt.

Das von uns verwendete Muskelrelaxans Pancuronium führte zu einer ausgeprägten Vagolyse. Während wir bei den Splenektomien unter Propofol-Narkose Herzfrequenzen von 80 ± 18 /min gemessen hatten, lag die basale Herzfrequenz in der Schockstudie bei 145 /min. Bisher sind in der Literatur für Pancuronium außer einer moderaten Tachykardie keine bedeutenden Veränderungen der systemischen und regionalen Hämodynamik beschrieben worden [268].

Die Ausbildung dorsobasaler Atelektasen wurde vermieden, indem die Tiere von Versuchsbeginn an mit einem Positiven Endexpiratorischen Druck von 5 mmHg beatmet wurden. Bei diesem Druck ist zwar mit einer leichten Verminderung und Umverteilung des Herzzeitvolumens zu rechnen, die arterielle Blutversorgung und Gewebeoxygenierung wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt [15].

Die Tiere wurden ab dem Zeitpunkt Therapie mit reinem Sauerstoff beatmet, um die physikalische Gaslöslichkeit von PerflubronTM 60% optimal nutzen zu können. Hyperoxische Beatmung kann zwar in Abhängigkeit ihrer Dauer zu toxischen Lungenschäden führen, bei einem maximalen Zeitraum von 7 Stunden war aber die Expositionsdauer in unseren Versuchen relativ kurz. Mit Lungenschäden ist bei diesem Zeitraum nicht zu rechnen [302].

4.2.1.5 Schockmodell

Die Grundvoraussetzung für valide und reproduzierbare Aussagen über die Wirksamkeit einer Schocktherapie ist ein standardisiertes Schockmodell, bei welchem alle Tiere die gleiche Schocktiefe erreichen. In der Literatur ist eine Vielzahl an Modellen beschrieben, im Wesentlichen lassen sich diese aber auf drei Möglichkeiten reduzieren:

Die einfachste Möglichkeit besteht in der Schockinduktion durch Entzug eines definierten Blutvolumenanteils [8;325]. Beim zweiten Modell, dem klassischen Modell nach Wiggers und Werle [332;333] wird eine definierte arterielle Hypotension angesteuert. Durch Blutentzug bzw. Blutrückgabe wird die Hypotension über eine bestimmte Zeit aufrechterhalten, das entzogene Blutvolumen ist bei den einzelnen Tieren unterschiedlich hoch.

Bei den ersten beiden Modellen bleibt die individuelle Kompensationsfähigkeit der einzelnen Tiere, die abhängig ist von Kondition, Alter, Rasse und anderen Größen, unberücksichtigt. Beim definierten Blutverlust im ersten Modell reagieren die Tiere mit einer unterschiedlich starken Hypotension und Beeinträchtigung anderer physiologischer Größen. Beim zweiten Modell wird von den Individuen die definierte Hypotension über die Zeit unterschiedlich gut toleriert [322]. Die Folge ist, dass in diesen Modellen eine unterschiedlich ausgeprägte Gewebhypoxie erzielt wird und die Tiere deshalb eine unterschiedliche Schocktiefe erreichen. Dies führte zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen in der Literatur. Die Ergebnisse unserer Modellauswertung stehen in völligem Einklang mit diesen Fakten.

Im dritten Modell, nach Crowell und Smith [53], wird der Schock über die Gewebhypoxie standardisiert. Deren Ausmaß kann, wie oben beschrieben, durch die Messung der kumulativen O₂-Schuld ermittelt werden.

Vor Beginn der Studie haben wir unser Schockmodell in acht Versuchen validiert, in welchen die Zielparameter der Schockinduktion und die Praktikabilität geprüft wurden. Wir haben – analog zu den Versuchen von Wiggers und Werle [333] – eine Schockinduktion durch definierte Hypotension herbeigeführt: Bis zu einem Mittlere Arteriellen Druck von 45 mmHg wurde Blut passiv in ein Reservoir abgelassen, und dieser Hypotensionsgrad über die gesamte Schockphase aufrechterhalten. Ein höherer MAP hätte zu einer längeren Schockphase geführt. Bei einem niedrigeren Druck wäre die definierte Schocktiefe sehr schnell erreicht worden. Es wären jedoch mehr Tiere im Schock verstorben [322], oder es wäre bei langdauernden Messungen zu Datenverlusten gekommen.

Die Schocktiefe haben wir über die erreichte O₂-Schuld definiert, als Zielwert wählten wir 120 ml O₂/kg. Crowell und Smith [53] fanden bei diesem Wert eine Letalität von 50%. In der neueren Studie von Dunham et al. [67] konnte dieser Wert für den nichtsplenektomierten Hund verifiziert werden. Die LD₅₀ der Sauerstoffschuld lag in ihrer Untersuchung bei 113,5 ml/kg.

Von Mehmel et al. [324] zeigten, dass unabhängig von einem Blutverlust, bei normalem Blutdruck und Intravasalvolumen, ein Schock allein durch gesteuerte Sauerstoffmangelatmung und konsekutive Gewebhypoxidose induziert werden kann. In ihren Versuchen endete der Schock ab einem Sauerstoffdefizit von 135 ml/kg letal.

Während die oben genannten Studien an narkotisierten Hunden durchgeführt wurden, konnten Neuhof et al. [224] in Versuchen am wachen, nicht narkotisierten Kaninchen ebenfalls ein mittleres Sauerstoffdefizit von 134 ml/kg zum Todeszeitpunkt feststellen.

Rixen et al. [259] übertrugen das Modell von Dunham et al. auf das narkotisierte Hausschwein, das neben dem Hund eine verbreitete Spezies für Schockstudien darstellt. In der Untersuchung wurde bei den Tieren während einer definierten Schockzeit von 60 min durch arterielle Hypotension als Zielparameter eine unterschiedlich große O₂-Schuld induziert und diese mit der Mortalität korreliert. Als LD₅₀ der O₂-Schuld beim Hausschwein ergaben sich 95,0 ml/kg. Da in diesem Modell während einer festgelegten Schockzeit von 60 min eine unterschiedlich große O₂-Schuld erzielt werden sollte, war es notwendig, ausgehend von einer anfänglichen Blutentzugsrate von 4 ml/kg min, die Blutentzugsraten im weiteren Verlauf der Experimente entsprechend anzupassen. Aus der Arbeit ist nicht zu ersehen, welche arteriellen Blutdruckwerte dabei erreicht wurden. Auffällig ist, daß sich trotz einer unterschiedlich großen kumulativen O₂-Schuld von 50-120 ml/kg das insgesamt entzogene Blutvolumen zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied.

Hier liegt eine Diskrepanz zu unseren Ergebnissen vor, da wir eine starke individuelle Streuung des entzogenen Blutvolumenanteils von 22% bis 49% beobachtet haben (siehe Abb. 25).

In unserer Studie diene als Bezugswert für die Bestimmung des Sauerstoffdefizits der individuell bei jedem einzelnen Tier während der Stabilisierungsphase gemittelte O_2 -Verbrauch. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß der O_2 -Verbrauch in Ruhe eine variable Luxuskonsumption beinhaltet [224]. Er ist bei jedem Individuum unterschiedlich groß (siehe Abb. 25). In der Theorie müßte daher derjenige kritische Sauerstoffbedarf als Bezugsgröße verwendet werden, bei dem eine ausreichende Oxygenierung gerade noch gewährleistet ist, ohne daß ein hypoxischer Zellschaden auftritt. Dieser erforderliche minimale Sauerstoffbedarf ist aber nicht meßbar. In unserer Studie betrug der O_2 -Verbrauch in Ruhe $118 \pm 8 \text{ ml } O_2 / (\text{m}^2 \cdot \text{min})$. Dieser Wert stellte aufgrund seiner geringen statistischen Streuung eine annehmbare Bezugsgröße dar.

Wie Abb. 25 bis 29 zeigen, konnten wir während der einzelnen Experimente große individuelle Unterschiede bei der Schockzeit und dem entzogenen Blutvolumen beobachten. Die Schockzeit betrug in der PFC-Gruppe $148 \pm 23 \text{ min}$, in der HES- Gruppe $163 \pm 18 \text{ min}$. Ungeachtet der Gruppe lag die minimale Schockzeit bei 68 Minuten, das Maximum bei 245 Minuten. Der entzogene Blutvolumenanteil betrug $30 \pm 2\%$ in der PFC-Gruppe und $32 \pm 7\%$ in der HES-Gruppe, das Minimum lag bei 22%, das Maximum bei 49%. Unsere Versuche bestätigen also erstens, dass der zu entziehende Blutvolumenanteil individuell unterschiedlich groß ist, um eine definierte Hypotension zu erreichen. Zweitens konnte durch die variable Schockzeit die individuelle Kompensationsfähigkeit einzelner Tiere im Hinblick auf eine definierte Hypotension gezeigt werden. Offensichtlich können – abhängig von ihrer Kondition, oder anderen Mechanismen – einige Tiere eine Gewebhypoxie länger tolerieren als andere. Es stellt sich die Frage, ob die Tiere, welche aufgrund einer schlechteren Kompensationsfähigkeit die definierte Schocktiefe schneller erreichten, wegen einer insgesamt schlechteren Konstitution unabhängig von der Therapie eine kürzere Überlebenszeit hatten. Diesbezüglich konnten wir aber keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Tieren feststellen. Es waren sowohl Tiere zu finden, die bei einer relativ kurzen Schockphase eine lange Überlebenszeit nach Therapie hatten, als auch umgekehrt.

In Abb. 37 sind für jedes einzelne Tier der prozentuale Blutverlust sowie die Schockdauer gegen die jeweilige Überlebenszeit aufgetragen. Die Werte ergeben zwei diffus verteilte Punktwolken. Der prozentuale Blutverlust und die Überlebenszeit ($\rho = 0,27$), sowie die Schockdauer und die Überlebenszeit ($\rho = 0,10$) korrelieren nicht.

In dem hier vorgestellten experimentellen Schockmodell, scheint es deshalb gelungen zu sein, bei allen Tieren durch eine definierte O₂-Schuld eine vergleichbare Schocktiefe zu erreichen.

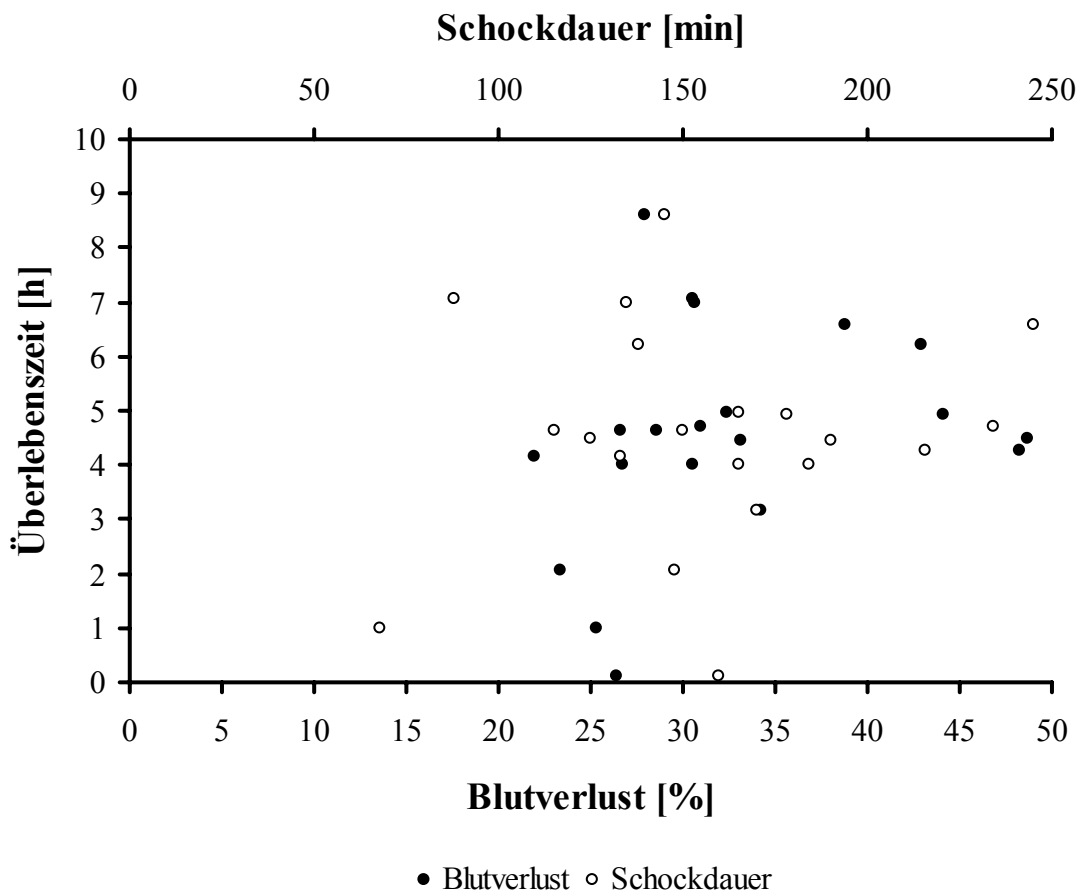


Abb. 37: Blutverlust [%] und Schockdauer [min] aufgetragen gegen die Überlebenszeit [h] in Einzelfall-darstellungen.

Ein experimentelles Modell kann niemals die Wirklichkeit bis in das letzte Detail simulieren [59;322]. Der hämorrhagische Schock durch alleinigen, akuten Blutverlust kommt - außer bei isolierten Gefäßverletzungen, beispielsweise durch Messerstich – in der Realität kaum vor. Er wird meist von multiplen Verletzungen begleitet, die das Krankheitsbild komplizieren. Diese

Begleiterverletzungen können im Labor allerdings nicht standardisiert nachgestellt werden, da es nahezu unmöglich ist, ein genau definiertes Verletzungsmuster herbeizuführen. Vielmehr würde ein derartiges Vorgehen zu einer Inhomogenität der Versuchsgruppen und zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen.

Ferner sind die in unseren Versuchen erzielten, relativ langen Schockzeiten nicht realitätsgetreu. Durch eine flächendeckende Organisation der modernen Rettungsmedizin vergehen heutzutage nur wenige Minuten, bis ein Traumaopfer eine professionelle prähospitale Therapie erhält. Binnen einer Stunde nach Traumatisierung kann der Großteil der Patienten einer hospitalen Versorgung zugeführt werden. Um aber in unserer Studie bei allen Tieren ein standardisiertes Schockniveau zu erreichen, haben wir unterschiedlich lange Schockzeiten in Kauf genommen.

In der Studie ist außerdem unberücksichtigt geblieben, dass in der Realität dem Patienten neben der initialen Volumentherapie schon während der prähospitalen Phase weitere Pharmaka, beispielsweise Katecholamine, verabreicht werden können. Ferner können nach Ankunft in der Klinik Blutkonserven transfundiert werden. In unserem Modell mussten alle diese Möglichkeiten außer Acht gelassen werden. Wir haben uns allein auf die initiale Volumentherapie und reine Sauerstoffbeatmung, sowie die Supplementierung der Therapie durch 2,7 g/kg PerflubronTM 60% in der Verum-Gruppe beschränkt. Im weiteren Verlauf wurde lediglich der Flüssigkeitsverlust durch Perspiratio insensibilis ausgeglichen. Nur so konnten von Nebenfaktoren unbeeinflusste Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen herausgearbeitet werden.

Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, haben wir während der Präparation auf eine subtile Blutstillung geachtet. Dennoch ließen sich Blutverluste nicht vollständig vermeiden, sie wurden durch 6% HES 200000 ersetzt. Infolgedessen betrug in beiden Gruppen der Ausgangs-Hb-Wert 11 g/dl (Normalwert Hb = 15,8 g/dl [213]) und der Hämatokrit 31%.

4.2.2 Perfluorokarbonate

4.2.2.1 Entwicklungsgeschichte

Unter dem Codenamen „Joe’s stuff“ wurden die ersten Perfluorokarbonate während des Manhattan Projektes im 2. Weltkrieg entwickelt, als im Zusammenhang mit dem Bau der Atombombe extrem inerte, flüssige Werkstoffe für die Handhabung reaktiver Uranspaltprodukte notwendig waren [48;182]. Perfluorokarbonate fanden als Kühlmittel, elektrische Isolatoren, hydraulische Flüssigkeiten und bei der Lagerung reaktiver Chemikalien breite Anwendung in der Industrie.

Das biomedizinische Interesse an Perfluorokarbonen und ihrer potentiellen Nutzung als Sauerstoffträger wurde 1966 durch Experimente von Clark und Gollan [50] geweckt: Mäuse überlebten das stundenlange Untertauchen in mit Sauerstoff äquilibrierten Perfluorokarbonen. Nach Emulgierung von Perfluorokarbonen wurden in Geyer’s [90] Versuchen an Ratten Austauschtransfusionen überlebt.

In jahrzehntelanger Forschungsarbeit wurden Perfluorokarbonate und Emulgatoren für die medizinische Anwendung verbessert und die Emulsionen erster und zweiter Generation entwickelt.

Fluosol-DA[®]

Fluosol-DA[®] 20% war der bekannteste Vertreter der PFC-Emulsionen erster Generation. Es bestand aus 14% w/v Perfluorodecalin und 6% w/v Perfluorotripropylamin (siehe Abb. 10), als Emulgator diente Pluronic-F68.

Nachdem im Tierexperiment an Primaten der vollständige Blutaustausch gegen Fluosol-DA[®] überlebt worden war [98], wurde es klinisch-experimentell als Blutersatz bei Patienten mit akuter Blutungsanämie eingesetzt, die aus religiösen Gründen Bluttransfusionen ablehnten. Während bei mäßiger Anämie Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung durch Fluosol-DA[®] meist verbessert wurden [216;305], konnte jedoch bei kritischer Anämie die Mortalität nicht gesenkt werden [97;291]. Die wesentlichen Faktoren, die zum Scheitern von Fluosol-DA[®] führten, waren die geringe PFC-Konzentration und somit geringe Sauerstofftransportkapazität, Überempfind-

lichkeitsreaktionen gegenüber dem Emulgator (s.u.), eine lange biologische Halbwertszeit von Perfluorotripropylamin und mangelnde Lagerungsstabilität der Emulsion. Durch die Erfahrungen mit Fluosol-DA[®] wurde das Konzept von Perfluorokarbonen als „Blutersatz“ umgestoßen und sie wurden fortan als „temporäre Sauerstoffträger“ angesehen. Darauf wurde die Entwicklung der Emulsionen zweiter Generation ausgerichtet. Höherkonzentrierte Emulsionen mit neuen Perfluorokarbonen und Emulgatoren wurden hergestellt.

Perfluorooctylbromid

Das Perfluorooctylbromid, das in den neuen Emulsionen als Sauerstoffträger verwendet wird, wurde erstmals von Long et al. [182] als Röntgenkontrastmittel eingesetzt. Perfluorooctylbromid gehört zu den Perfluorokarbonen mit der höchsten Löslichkeit für Sauerstoff [252;253]. In der Reinsubstanz sind in Abhängigkeit vom Partialdruck bei 37 °C 50 Vol% Sauerstoff, bzw. 210 Vol% Kohlendioxid löslich [255].

Neue Synthesemethoden erbrachten bei der Herstellung von Perfluorokarbonen weitreichende Verbesserungen hinsichtlich der Produktreinheit. Die früher übliche, elektrochemische Substitution aller Wasserstoffatome von Kohlenwasserstoffen durch Fluor [267], ergab ein Gemenge unterschiedlichster Perfluorokarbonate. Die Perfluorooctylbromid-Synthese basiert heutzutage auf der Telomerisierung von Tetrafluorethylen, dem Vorläufer von Teflon[®] [251]. Die Produktreinheit beträgt 99,9% [74]. Trotz der Weiterentwicklung sind charakteristische physikochemische und biologische Eigenschaften der Perfluorokarbonate unverändert geblieben.

4.2.2.2 Physikochemische Eigenschaften

Grundlage der physikochemischen und biologischen Eigenschaften von Perfluorokarbonen ist ihre besondere Molekülstruktur. Die starke Elektronegativität der Fluor-Atome verleiht den C-F-Bindungen eine außerordentlich hohe Festigkeit (485,6 KJ/mol). Durch die Sättigung der Kohlenstoff-Atome mit Fluor-Atomen werden die C-C-Bindungen und Bindungen zu Heteroatomen

verstärkt, es resultiert eine sehr hohe intramolekulare Stabilität und chemische Inertheit. Nach außen werden die PFC-Moleküle durch die hohe Elektronendichte der Fluor-Atome abgeschirmt. Die Perfluorokarbonate sind deshalb unpolar und es bestehen als extrem schwache intermolekulare Wechselwirkungen lediglich van-der-Vaals-Kräfte. Daraus ergeben sich die weiteren Eigenschaften, wie eine außergewöhnlich niedrige Oberflächenspannung, eine hohe Fluidität, ein niedriger Siedepunkt und eine hohe physikalische Löslichkeit für Gase [255]. Es gibt bislang keine Hinweise auf spezifische Interaktionen, Bindungen oder Ladungsaustausch zwischen Perfluorokarbonen und darin gelösten Gasmolekülen [258]. Die Löslichkeit für Sauerstoff sinkt allerdings mit zunehmendem Molekulargewicht der Perfluorokarbonate [251].

Perfluorooctylbromid unterscheidet sich von anderen Perfluorokarbonen vor allem durch das endständige Brom-Atom, durch welches das Molekül einerseits radiopak, andererseits leicht lipophil wird [181]. Die Lipophilie begünstigt die Bildung stabiler Emulsionen mit Phospholipiden und die Exkretion.

Die Partikelgröße der Emulsionströpfchen in Perflubron™ 60% beträgt ca. 0,16 µm. Die Viskosität von Perflubron™ 60% ist geringer als die von Vollblut und bleibt im Gegensatz zu höher konzentrierten Emulsionen (z.B. Perflubron™ 90%) über einen großen Bereich niedriger und hoher Scherraten konstant [257]. Aufgrund seiner günstigeren rheologischen Eigenschaften hat Perflubron™ 60% die höher konzentrierten Emulsionen abgelöst.

4.2.2.3 Biologische Eigenschaften und Pharmakokinetik

Die biologischen Eigenschaften einer Emulsion werden einerseits durch den verwendeten Emulgator, andererseits durch die Perfluorokarbonate bestimmt.

Aufgabe des Emulgators ist es, eine lange Stabilität und Lagerungsfähigkeit, sowie eine hinreichende Verweilzeit der Emulsion im Blutkreislauf zu gewährleisten. Außerdem sollte er nicht toxisch und gut metabolisierbar sein. Der Forderung nach möglichst kleinen Emulsionströpfchen für die intravenöse Anwendung steht jedoch die physikalische Emulsionsstabilität entgegen.

Emulgatoren und Emulsionsstabilität

Bei dem als „Ostwald Ripening“ (molekulare Diffusion) bezeichneten Prozess, diffundieren Perfluorokarbon-Moleküle aus kleineren Emulsionströpfchen in größere hinein, so dass diese an Größe zunehmen [149]. Der Beitrag der molekularen Diffusion zur Emulsionsdestabilisierung steigt mit zunehmender Temperatur, mit steigender Oberflächenspannung bei abnehmender Emulsionspartikelgröße (Kelvin-Effekt), sowie sinkendem Molekulargewicht und steigendem Dampfdruck des Perfluorokarbons [61;251]. Sie ist der Hauptmechanismus bei der Destabilisierung sowohl niedrig- als auch hochkonzentrierter PFC-Emulsionen [306]. Das Ostwald Ripening wird bei PerflubronTM 60% durch einen geringen Zusatz an Perfluorodecylbromid ($C_{10}F_{21}Br$, intrakorporale Halbwertszeit 23 Tage), eines höheren Homologen des Perfluorooctylbromid, supprimiert [237;327].

Als Emulgator haben die Phospholipide das synthetische Pluronic-F68 abgelöst, welches bei Fluosol-DA[®] angewendet wurde. Pluronic-F68 führte zu einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen, beim Menschen vor allem zu anaphylaktischen Reaktionen, Komplementaktivierung, Hypotension und Leukopenie [320]. Ein Kreislaufkollaps, wie er bei Hunden nach Infusion von Fluosol-DA[®] regelmäßig zu beobachten war, tritt nach Infusion von PFC-Emulsionen auf Lezithin-Basis nicht auf [190].

Biologische Verträglichkeit und Exkretion

Verträglichkeitsstudien zu Perflubron wurden an gesunden Probanden und an Patienten durchgeführt. Vereinzelt wurden reversible, grippeähnliche Symptome mit Gesichtsrötung, leichtem Fieber und Schüttelfrost, sowie Kopf- und Rückenschmerzen beobachtet. Außer einem passageren Abfall der Thrombozyten um ca. 40%, der ohne Veränderung der Blutungszeit blieb, wurden aber keine signifikanten Veränderungen anderer Laborparameter, der Immunfunktion und Hämodynamik berichtet [37;178;228]. Die grippeähnlichen Symptome werden auf eine Zytokinausschüttung nach Phagozytose der Emulsionspartikel zurückgeführt [82]. Kleinere Emulsions-

partikel werden langsamer phagozytiert, sie haben deshalb eine längere Verweildauer im Blut und führen zu einem geringeren Ausmaß der grippeähnlichen Symptome [154;232].

Die mittlere Halbwertszeit des Perflubron im Kreislauf beträgt in Abhängigkeit von der injizierten Menge ca. vier bis zehn Stunden [81], die intrakorporale Halbwertszeit drei bis elf Tage [217]. Der Hauptanteil des Perflubron wird in den Zellen des RES in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark gespeichert, ein sehr geringer Anteil im Fettgewebe [217]. In den RES-Zellen wird die Emulgatorhülle metabolisiert. Die Perfluorokarbonate selbst sind wegen ihrer chemischen Stabilität auch biologisch inert. Das PFC diffundiert langsam durch die Zellmembran und wird mithilfe von Lipoproteinen im Blutstrom zur Lunge transportiert, wo es abgeatmet wird [311]. Ein kleiner Anteil der Emulsion wird von intravaskulären Makrophagen phagozytiert. Nachdem diese in die Lunge gewandert sind, und sich zu Alveolarmakrophagen umgewandelt haben, diffundiert das PFC von hier direkt in die Alveolen [310]. Insgesamt werden mehr als 99% des verabreichten PFCs über die Lunge abgeatmet. Nur ein vernachlässigbar geringer Anteil wird über die Galle ausgeschieden, Urinalanalysen sind negativ [217].

Der Exkretionsvorgang hängt hauptsächlich vom Molekulargewicht des jeweiligen Perfluorokarbons ab. Eine veränderte Molekülstruktur, beispielsweise durch Zyklisierung, oder Heteroatome haben nur geringen Einfluß auf die Exkretion. Als Sauerstoffträger kommen deshalb nur PFC-Moleküle mit einem Molekulargewicht von 460-520 in Frage [251]. Perfluorokarbonate mit einem Brom-Atom bilden eine Ausnahme, da sie aufgrund der leichten Lipophilie eine höhere Exkretionsrate besitzen [253].

Bei der Liquid-Ventilation in die Lunge appliziertes PFC tritt nur in relativ geringen Mengen in den Blutkreislauf und andere Organe über. Die Menge ist abhängig von Dampfdruck des PFC, Permeabilitätskoeffizienten der Lunge, Blutfettgehalt und Ventilations/Perfusions-Verhältnis. Während bei der Liquid-Ventilation mit sehr frühen Vertretern der Perfluorokarbonate, z.B. Caroxin-D, das einen sehr niedrigen Dampfdruck aufweist, bei Hunden noch Monate später geringe Mengen der Substanz hauptsächlich im Körperfett nachgewiesen werden konnten [218],

werden die modernen Perfluorokarbonate nach Umstellung auf Gasventilation sehr rasch wieder abgeatmet [104;283].

Reaktionen verschiedener Spezies

Bei den Spezies Schwein, Kaninchen und Affe wurden nach intravenöser Applikation von Perfluorokarbon-Emulsionen überblähte Lungenflügel festgestellt, die bei der Sektion nicht kollabierten. In Abhängigkeit vom verabreichten Perfluorokarbon, seines Dampfdruckes, der Dosis und der Tierspezies trat dieser Befund in unterschiedlichem Ausmaß auf [177]. Verursacht wurde die pulmonale Hyperinflation bei den dafür empfindlichen Spezies durch Interaktion der Perfluorokarbonate mit Lungensurfactant und der Bildung von Flüssigkeitsfilmen, welche kleine Atemwege verschlossen und so die Expiration behinderten [69;70;277]. Ratten, Mäuse und Hunde sind für pulmonale Hyperinflation dieser Genese unempfindliche Spezies. Bei Hunden führten Dosen von bis zu 11 g PFC/kg zu keinerlei Beeinträchtigung der Atemfunktion und Atemmechanik [214]. Auch in den Verträglichkeitsstudien beim Menschen wurden keine pulmonalen Beeinträchtigungen beobachtet. In unserer hier vorliegenden Studie blieben die Beatmungsparameter der Tiere über den gesamten Versuchszeitraum stabil.

Pharmakologische Wechselwirkungen

Auf andere Pharmaka haben reine Perfluorokarbonate keinen Einfluss. Studien zu Fluosol-DA[®] zeigten teilweise widersprüchliche Ergebnisse zu Effekten auf Verteilung und Transport anderer Wirkstoffe. Sie sind auf Wechselwirkungen mit Pluronic-F68 zurückzuführen [244]. Die Kompatibilität von Perflubron[™] 60% mit unterschiedlichen Plasmaexpandern wurde am hämodiierten Hamster auf mikrozirkulatorischer Ebene eingehend untersucht: Hydroxyethylstärke, Gelatine und Albumin zeigten in Verbindung mit Perflubron[™] 60% keine Nebeneffekte. Bei Verwendung von Dextran 60 und Perflubron[™] 60% sank die funktionelle Kapillardichte

signifikant ab und es wurden eine signifikant verminderte Erythrozytenfließgeschwindigkeit in postkapillären Venolen sowie eine gesteigerte venoläre Leukozytenadhäsion beobachtet [226].

Es gibt in der Literatur keine weiteren Hinweise auf Unverträglichkeiten von PerflubronTM 60% mit anderen Pharmaka.

4.2.3 Messverfahren

4.2.3.1 ICG-Indikator-Verdünnungsmethode

Der Azo-Farbstoff Indocyaningrün (ICG) wurde von Fox et al. [87] als Indikator für die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Dilutionstechnik in die Klinik eingeführt, und setzte sich bald in seiner Verwendung bei der Blutvolumenmessung durch [21].

ICG wird in wässriger Lösung injiziert, in welcher es Oligomere mit einem Absorptionsmaximum von 780 nm bildet. Intravasal lösen sich die Oligomere rasch auf und ICG-Monomere binden an Plasma-Proteine. Durch diese Bindung verschiebt sich das Absorptionsmaximum auf 805 nm. Die spektrale Stabilisierung erfolgt in sehr kurzer Zeit. Ein Zusatz von NaCl führt zu einer stärkeren Aggregation von ICG und einer Verzögerung der spektralen Stabilisierung [173]. Da die Absorption von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin bei 800 nm gleich groß ist, kann die Absorption des ICG unabhängig von der Sauerstoff-Sättigung des Blutes gemessen werden [86]. Eine systematische Untersuchung der Bindung von ICG an Plasma-Proteine zeigte eine höhere Affinität des ICG gegenüber α_1 -Lipoprotein als gegenüber Albumin [11]. Diesem wurde bis dahin die größte Bedeutung beim Transport von ICG im Blutkreislauf beigemessen [40;88].

Bei Untersuchungen der ICG-Elimination zeigten die Versuche von Wheeler et al. [331] am Hund und klinische Versuche von Cherrick et al. [40] eine selektive Aufnahme des Farbstoffes durch Leberzellen. Das selektiv und in unkonjugierter Form über die Galle ausgeschiedene ICG unterlag keinem enterohepatischen Kreislauf. Die Farbstoffelimination aus dem Blutkreislauf

erfolgte exponentiell. Cherrick et al. beobachteten beim Menschen eine Eliminationsrate von 18,5% / min. 20 min nach Injektion betrug die intravasale Retention nur noch 4%.

Um trotz der schnellen ICG-Elimination eine homogene Durchmischung des Blutes mit dem Indikator zu erreichen, bevor ein nennenswerter Anteil des Indikators eliminiert ist, ist eine Injektion über einen zentralen Zugang erforderlich. Die erste Absorptionsmessung sollte frühestens eine Minute nach Injektion erfolgen [130].

Experimente von Schad et al. [269] zur Validierung der Plasmavolumenmessung mit der ICG-Indikator-Verdünnungsmethode zeigten eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Repe- titive Bestimmungen des Plasmavolumens ergaben einen Variationskoeffizienten von 2%.

In unserer Studie zeigten die Extinktionswerte nur eine sehr geringe Streuung um eine Gerade, nachdem sie in einem semilogarithmischen Koordinatensystem gegen die Zeit eingetragen worden sind. Die durch Extrapolation bestimmte theoretische Indikatorkonzentration zum Injek- tionszeitpunkt (C_0) und damit das Blutvolumen waren also zuverlässig bestimmt.

Die Toxizität von ICG ist sehr gering. In verschiedenen Studien an unterschiedlichen Spezies zeigte es in Dosierungen, die weit über der von uns verwendeten lagen, keine Nebenwirkungen [234].

In vitro wurden Interaktionen von ICG mit Mizellen und Phospholipid-Bilayer-Membranen be- obachtet, die auf dem amphiphilen Charakter des ICG zu beruhen scheinen [62]. Wechselwir- kungen von ICG mit Perfluorokarbon-Emulsionen in vivo sind bislang jedoch nicht bekannt. Die Clearance von ICG wird durch Perfluorokarbonate nicht verändert [251].

4.2.3.2 Fluoreszierende Mikrosphären

Bei der Messung des regionalen Blutflusses mit Mikrosphären haben fluoreszenzmarkierte die radioaktivmarkierten Mikrosphären als Goldstandard abgelöst. Sie sind diesen im Hinblick auf einfachere Handhabung, Gesundheitsrisiko, Entsorgung, Haltbarkeit und Kosten überlegen.

In Validierungsstudien korrelierten die mit fluoreszenz- und radioaktivmarkierten Mikrosphären erhobenen Messergebnisse sehr gut [4;42;94;299]. Die Messung mit fluoreszierenden Mikrosphären wies eine sehr hohe Sensitivität und Präzision auf.

Generell ist für eine exakte Blutflussmessung eine gleichmäßige Verteilung der Mikrosphären im Blutstrom notwendig, damit auch kleine, vom Hauptstamm abzweigende Arterien einen zu ihrem Blutfluss proportionalen Anteil an Mikrosphären erhalten. Um eine optimale Durchmischung zu gewährleisten, wurden in unserer Studie die Mikrosphären über einen zentralvenösen Katheter injiziert. Die Mikrosphären-Verteilung im Blutstrom ist zudem abhängig von der Größe der Mikrosphären. Bis zu einem Durchmesser von 15 μm ist jene nicht signifikant unterschiedlich zu der Verteilung von Erythrozyten. Größere Mikrosphären sind dagegen häufiger im axialen Bereich des arteriellen Blutstromes zu finden [236]. Die Abweichung im Durchmesser der FluoSpheres[®] beträgt weniger als 5%. Die homogene Verteilung im Blutstrom wird durch die Dichte der von uns verwendeten FluoSpheres[®] (1,05 g/ml) begünstigt, die sehr nahe an der Dichte von Erythrozyten (1,10 g/ml) liegt [1].

Bei der Entnahme der Referenzprobe sind die Größe des Katheters, die Entnahmegeschwindigkeit und -dauer zu beachten. Insbesondere Anämie kann dazu führen, dass sich die Mikrosphären bevorzugt im axialen Blutstrom befinden. Bei Verwendung eines dünnen Katheters, der sich leicht an die Gefäßwand anlegen kann, und gleichzeitig geringer Entnahmegeschwindigkeit könnte hauptsächlich Blut aus dem wandnahen Bereich mit einem entsprechend geringen Gehalt an Mikrosphären aspiriert werden. Die Referenzentnahme mit einem großlumigen Katheter und höherem Fluß ist weniger empfindlich gegen eine ungleichmäßige Mikrosphären-Verteilung [260]. Bei zu kurzer Entnahmezeit der Referenzprobe wird der Blutfluß falsch zu hoch gemessen, weil die Mikrosphären noch nicht vollständig im Kapillarbett verteilt sind. Wegen der teilweise niedrigen Herzzeitvolumina in unseren Experimenten wählten wir deshalb eine Entnahmezeit von drei Minuten. Bei der Injektion der Mikrosphären wurde sorgfältig auf jegliche Veränderung von Herzfrequenz und Blutdruck geachtet.

4.2.3.3 Metabolischer Monitor

Der DeltatracTM II MBM-200 unterliegt einigen Einschränkungen.

Erstens ist dieses Gerät nicht für metabolische Messungen während inhalativer Anästhesie konzipiert worden. Durch die Verwendung volatiler Anästhetika, z.B. Desfluran, werden der paramagnetische Sensor und der Infrarot-CO₂-Detektor empfindlich gestört [270]. Intravenöse Anästhesie beeinflusst die Messung jedoch nicht.

Zweitens liefert die indirekte Kalorimetrie nur bis zu einer FiO₂ = 0,6 valide Ergebnisse [68;313;330]. Bei einer FiO₂ = 0,21 und im Schock ergibt sie jedoch reproduzierbarere Werte als die VO₂-Berechnung nach dem Fick-Prinzip. Bei der Berechnung von DO₂ und VO₂ werden in beiden Fällen das Herzzeitvolumen und der arterielle Sauerstoffgehalt als Eingangsgrößen verwendet, es besteht daher die Gefahr einer mathematischen Aufsummierung von Meßfehlern, die zu Ungenauigkeiten führen können [264;295;321].

Erst durch die computergestützte Auswertung der mit dem DeltatracTM ermittelten Daten wurde uns eine Online-Bestimmung der kumulativen Sauerstoffschuld ermöglicht. Nach der Therapie musste allerdings wegen der Beatmung mit FiO₂ = 1,0 die VO₂ nach dem Fick-Prinzip berechnet werden. Gerade bei kritisch reduziertem Sauerstoffangebot müssen die Ergebnisse jedoch kritisch betrachtet werden, da die Berechnung zu einer Unterschätzung der tatsächlichen VO₂ führen kann [156].

4.2.3.4 MDO-Elektrode

Seit den ersten Versuchen von Danneel [56] und den wegweisenden Experimenten von Heyrovský [131], die sich mit der elektrochemischen Reduktion von Sauerstoff und der Messung der Reduktionsströme beschäftigten, wurde für die Messung des Gewebe-Sauerstoffpartialdruckes eine Vielfalt von Elektroden entwickelt [185].

In den gebräuchlichen Meßsystemen werden Oberflächen- oder Nadelelektroden eingesetzt. Nadelelektroden sind im Vergleich zu Oberflächenelektroden traumatisch. Ihre ungeschützten Pla-

tinspitzen sind störanfälliger gegenüber Ionen, Proteinen und elektrischen Feldern. Oberflächenelektroden können durch ihr sehr geringes Gewicht ohne Ischämie-Risiko platziert werden. Die Verwendung von Mehrdraht-Elektroden ermöglicht die Erfassung einer großen Anzahl von Messwerten in relativ kurzer Zeit [162]. Ungünstig auf die Messung mit Oberflächenelektroden wirkt sich ihre Empfindlichkeit gegenüber größeren Temperaturschwankungen der Organoberfläche aus [83]. Der Temperatur-Koeffizient für die SE 11.0 beträgt +2,5%/K. Während unserer Experimente wurden deshalb sorgfältig die Körpertemperatur der Tiere und die Temperatur der Mukosa kontrolliert.

Als mögliche systematische Fehler bei der Messung mit Oberflächenelektroden wurden von Grunewald Eigenverbrauch und Diffusionsfehler beschrieben [106]. Zur Vermeidung des Diffusionsfehlers gewährleistete in unseren Versuchen die Eichung in 35 °C warmem, und mit Eichgasen äquilibriertem Wasser einen ungefähr gleichen Sauerstoffdiffusionskoeffizienten zwischen Organoberfläche und Eichlösung. Der Eigenverbrauch der Sonden ist einerseits durch Optimierung der Elektrodenoberfläche, andererseits durch Bedecken der Sondenoberfläche mit Cuprophan- und Teflonmembran verschwindend gering. Die Membranen vermindern die Sauerstoffleitfähigkeit und stabilisieren dadurch das Diffusionsfeld der Sonde [105].

Um eine optimale PO₂-Äquilibration zwischen Sondenmesskammer und Gewebeoberfläche zu gewährleisten, und den Zutritt atmosphärischer Luft zur Sondenspitze zu verhindern, wurde der Kontakt zwischen Sonde und Mukosa durch einen dünnen Flüssigkeitsfilm aus körperwarmer, physiologischer NaCl-Lösung sichergestellt. Größere Flüssigkeitsansammlungen, welche die Messergebnisse verfälschen könnten, wurden aber streng vermieden [84].

Eine unerwünschte Reduktion fremder Substanzen kann zu einer Störung polarographischer Messungen führen. Durch PFC-Emulsionspartikel werden MDO-Elektroden nicht beeinträchtigt [22;23].

Den Messbereich der acht Platinkathoden bildet jeweils eine Messhemisphäre mit etwa 25 µm Durchmesser. Der untersuchte Gewebebezirk enthält - abhängig vom Organ – zu verschiedenen

Anteilen Stroma, Gefäße und Bindegewebe, mit jeweils unterschiedlichen Sauerstoffpartialdrücken, die aus dem lokalen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch resultieren. Folglich existiert kein charakteristischer einzelner Sauerstoffpartialdruckwert, oder ein repräsentativer Mittelwert, sondern ein heterogenes Sauerstoffdruckfeld. Die Häufigkeitsverteilung der darin gemessenen Sauerstoffpartialdrücke wird in Form eines tPO_2 -Summenhistogrammes dargestellt [183]. Beurteilt wird seine Form, seine Lage auf der Abszisse und die Häufigkeit der hypoxischen Werte zwischen 0 und 10 mmHg. Ein Histogramm bei Normoxie ist glockenförmig und leicht linksschief. Während Hypoxie ist es stark nach links verschoben, bei Hyperoxie breit und unregelmäßig [184].

4.2.3.5 Tonometrie

Die korrekte tonometrische pHi -Messung hängt von den Diffusionseigenschaften des Kathetermaterials und einer ausreichenden Äquilibrierungszeit ab. Fiddian-Green et al. [78] zeigten in *in vitro* Versuchen zur Validierung von Silicon-Tonometern, dass die Äquilibrierungskinetik in Abhängigkeit von der Zeit eine logarithmische Funktion beschreibt. Bei nur teilweise äquilibrierten Tonometern ermöglichen Korrekturfaktoren eine Extrapolation des gemessenen PCO_2 auf den tatsächlichen Wert.

Das tonometrische Messprinzip setzt voraus, dass der PCO_2 im Darmlumen dem PCO_2 der Darmwand entspricht. Cunningham et al. [55] untersuchten am Ileum der Ratte massenspektroskopisch den PCO_2 im Darmlumen und in der Darmwand. Weder vor noch nach der Abklemmung der Arteria mesenterica superior fand er einen signifikanten Unterschied zwischen dem intraluminalen und dem intramuralen PCO_2 .

Die Annahme, dass die HCO_3^- -Konzentration in der Darmwand der arteriellen HCO_3^- -Konzentration entspricht, gilt nicht bei intestinaler Minderdurchblutung [77]. Antonsson et al. [7] fanden am normal perfundierten Schweinedarm zwar eine gute Übereinstimmung zwischen dem tonometrisch und dem mit Mikroelektroden gemessenen pHi . Nach partieller bzw. vollständiger

Abklemmung der Arteria mesenterica superior unterschieden sich aber die tonometrisch und mit Mikroelektroden gemessenen pHi-Werte signifikant. Dies führten die Autoren auf zwei Umstände zurück: Einerseits war im Falle eines schnellen Absinkens des pHi die tonometrische Messung zu träge, um Veränderungen genügend schnell wiederzugeben. Andererseits reichte im low-flow- und no-flow-Zustand die Organperfusion nicht aus, um das in der Darmwand verbrauchte HCO_3^- aus dem arteriellen Blut nachzuliefern.

In unserer Studie betrug der pHi unter Kontrollbedingungen 7,2, im Schock aufgrund eines gesteigerten anaeroben Stoffwechsels 6,8. Nach Therapie zeigte die Messung in beiden Gruppen einen verzögerten Anstieg auf ca. 7,0. Im weiteren Verlauf fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Da die Tonometrie im Vergleich zur MDO-Elektrode eine relativ lange Äquilibrationszeit benötigt, lassen sich kurzfristige Änderungen in der Gewebeeröxygenierung somit nicht korrekt wiedergeben. Retrospektiv zeigte sich diese Methode für das gewählte Versuchsprotokoll als ungeeignet.

4.2.3.6 PerflubronTM 60% - Konzentration

Die Vollblutproben für die Konzentrationsbestimmung von PerflubronTM 60% wurden unmittelbar nach ihrer Entnahme tiefgefroren. Die über die gesamte Studie gesammelten Proben wurden in tiefgefrorenem Zustand dem Hersteller des Sauerstoffträgers, der Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA, USA, zur gaschromatographischen Analyse übersandt.

Zum Messzeitpunkt T wurde in Vollblut eine Konzentration von PerflubronTM 60% in Höhe von $2,2 \pm 0,3$ g/dl bestimmt, bis zum letzten Messzeitpunkt fiel die Konzentration kontinuierlich ab.

Das Blutvolumen betrug in der PFC-Gruppe $1,1 \pm 0,07$ l, das Körpergewicht $14,2 \pm 0,5$ kg. Durch die Volumentherapie und Gabe von 2,7 g/kg PerflubronTM 60% in der PFC-Gruppe wurde Normovolämie wiederhergestellt, wie die Blutvolumenmessung ergab.

Bei der verabreichten Menge von PerflubronTM 60% und dem gemessenen Blutvolumen wäre theoretisch eine Konzentration von ca. 3,6 g/dl zu erwarten, die gemessene Konzentration betrug

nur 61% dieser Menge. Die Diskrepanz zwischen dem theoretischen und dem tatsächlich gemessenen Wert ist nicht sicher nachzuvollziehen. Eine denkbare Möglichkeit wäre, dass durch eine eventuelle Infektion der Hunde mit *Haemobartonella canis* (siehe 4.2.1.3) das Makrophagensystem der Tiere einen hohen Aktivitätszustand aufwies. Die Emulsion könnte deshalb anfangs schnell phagozytiert worden sein, während die spätere Konzentrationsabnahme aufgrund einer Sättigung des Makrophagensystems langsamer erfolgte.

Diese Erklärung erscheint um so plausibler, als mit zwei gesunden Tieren nochmals Versuche zur Konzentrationsbestimmung des Sauerstoffträgers durchgeführt wurden: Das Versuchsprotokoll, die Asservation und der Transport der Proben waren im Vergleich zu unserer Studie identisch. In diesen beiden Versuchen stimmte die gemessene Konzentration von PerflubronTM 60% mit der theoretisch erwarteten überein.

Für die Abnahme der PFC-Konzentration von 2,2 auf 1,7 g/dl zwischen den Meßzeitpunkten T und 180'pT sind außerdem extrakapilläre Flüssigkeitsverluste und eine kompensatorische Verschiebung interstitieller Flüssigkeit nach intravaskulär anzunehmen.

Aufgrund dieser ungeklärten Differenzen sollten die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie deshalb nicht auf die verabreichte Menge von 2,7 g/kg PerflubronTM 60% bezogen werden, sondern auf die tatsächliche, in Vollblut gemessenen PFC-Konzentration.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden randomisierten und verblindeten Studie haben wir am Modell des narkotisierten, splenektomierten Beagle-Hundes einen standardisierten, kontrollierten hämorrhagischen Schock induziert. Untersucht wurden die Effekte des künstlichen Sauerstoffträgers PerflubronTM 60% als Supplement zur konventionellen Volumentherapie (6% HES 200000) mit hyperoxischer Beatmung im Hinblick auf Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung. Besondere Berücksichtigung fand der regionale Sauerstofftransport und die Gewebeoxygenierung der Dünndarm-

mukosa. Zudem wurden makrohämodynamische Parameter sowie der intestinal-mukosale Blutfluß gemessen.

4.3.1 Hämodynamik

Die unter 3.2 dargestellten Messergebnisse der makrohämodynamischen Parameter zeigen zu keinem Messzeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Den hämorrhagischen Schock haben wir durch einen kontrollierten Blutentzug bis zu MAP = 45 mmHg induziert, dabei wurde jedem Tier ein individuell großer Blutvolumenanteil entzogen. Im Schock führte der Volumenmangel zu einem Absinken des ZVD und des PCWP als Maß für die rechts- bzw. linkskardiale Vorlast. Trotz der kompensatorisch um 40% angestiegenen Herzfrequenz fiel das Herzzeitvolumen im Schock auf 30% des Ausgangswertes. Während der Schockinduktion wurden korpuskuläre Blutbestandteile und Plasma gleichermaßen entzogen. Das Absinken des Hämatokrit von 31% auf ca. 24% am Ende der Schockphase ist daher Folge einer kompensatorischen Flüssigkeitsverschiebung im Sinne einer endogenen Hämodilution: durch die sympathoadrenerg vermittelte, generalisierte Vasokonstriktion sinkt der transmurale Kapillardruck. Dies führt zu einem Einstrom von interstitieller Flüssigkeit ins Kapillarlumen [208;297]. Der Plasmaanteil des zirkulierenden Blutvolumens wurde somit vergrößert, der Erythrozytenanteil sank.

Die Therapie bestand aus einer Restitution des zirkulierenden Blutvolumens im Sinne einer normovolämischen Hämodilution mit 6% Haes 200000, in der PFC-Gruppe wurde die Volumentherapie durch Infusion von 2,7 g/kg PerflubronTM 60% supplementiert. Ab Therapiebeginn erfolgte in beiden Gruppen die hyperoxische Beatmung mit 100% O₂.

Durch die normovolämische Volumentherapie fiel der Hkt in beiden Gruppen weiter auf 16%, in beiden Gruppen stiegen der ZVD und der PCWP wieder auf Ausgangswerte an. Die kardiale Vorlast als Voraussetzung für eine normale Ventrikelfüllung und ein ausreichendes HZV normalisierte sich demzufolge. Die Herzfrequenz lag nach Therapie in beiden Gruppen gering über

Kontrollwerten. Wir konnten nach Therapie in beiden Gruppen einen 30% über den Ausgangswerten liegenden HZVI messen, der Anstieg resultierte aus einem erhöhten Schlagvolumen. Dieses stieg einerseits verursacht durch die therapiebedingte Hämodilution, welche eine Viskositäts- [211;221] und Nachlastsenkung [66], sowie eine Vorlasterhöhung [72] bewirkte, andererseits verursacht durch eine postischämische Vasodilatation durch Ischämie/Reperfusion. Die verbesserten Fließeigenschaften des Blutes infolge Hämodilution erleichtern die Herzarbeit und verbessern die Mikrozirkulation [296].

Die Normovolämie blieb in beiden Gruppen nicht über den gesamten Zeitraum der Experimente erhalten. Wenn auch nicht Gegenstand statistischer Testung, so konnten wir infolge transkapillärer Flüssigkeitsverluste in beiden Gruppen ab dem Zeitpunkt 60'pT eine progrediente Abnahme des Blutvolumens beobachten. Mit Abnahme der Vorlast erschöpfte sich die Pumpleistung des Herzens, ZVD, PCWP, MAP, HF und HZVI waren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich.

4.3.2 Globaler Sauerstofftransport

In der vorgestellten Studie wird der globale Sauerstofftransport bestimmt durch die Hämoglobinkonzentration, die Sättigung des Hämoglobins mit O₂, die PFC-Konzentration und den O₂-Partialdruck. Aus diesen Parametern haben wir den arteriellen O₂-Gehalt, den O₂-Gehalt von Hb, Plasma und PFC, sowie deren prozentuale Anteile am O₂-Gehalt berechnet. Desweiteren ließ sich mithilfe des HZVI das globale O₂-Angebot bestimmen und der Beitrag von an Hb gebundenem O₂, sowie von physikalisch im Plasma und in PFC gelöstem O₂ zum O₂-Angebot berechnen (siehe 2.8.3). Dadurch gelang es uns, die Effekte der PFC-Supplementierung von den Effekten der alleinigen Volumentherapie und hyperoxischen Beatmung auf den O₂-Transport zu differenzieren.

Hb

Die Hb-Konzentration ergab zu keinem Messzeitpunkt Unterschiede zwischen den Gruppen. Sie betrug in beiden Gruppen unter Kontrollbedingungen 11 g/dl, durch die kompensatorische Flüssigkeitsverschiebung aus dem Interstitium in den Intravasalraum lag sie im Schock bei 8 g/dl. Infolge Hämodilution war die Hb-Konzentration nach Therapie in beiden Gruppen bei 6 g/dl.

SaO₂

Die SaO₂ lag in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten Kontrolle und Schock bei ca. 96%, unter hyperoxischer Beatmung betrug sie 99%.

PFC-Konzentration

Nach Infusion von 2,7g/kg Perflubron™ 60% erreichte in der PFC-Gruppe die PFC-Konzentration unmittelbar nach Therapie einen Wert von 2,2 g/dl. Zum Zeitpunkt 180'pT betrug sie 1,7 g/dl. Als Ursache für das Absinken vermuten wir kapilläre Flüssigkeitsverluste, sowie die Phagozytose der Emulsionspartikel durch aktivierte Makrophagen (siehe 4.2.1.3).

PaO₂

Wir beobachteten einen signifikant stärkeren Anstieg des PaO₂ in der PFC-Gruppe nach Therapie (629 vs. 570 mmHg). Sowohl in anderen tierexperimentellen Studien [298] als auch bei Untersuchungen am Menschen [305] ist ein signifikanter Anstieg des PaO₂ nach PFC-Gabe beschrieben worden. Der PaO₂, bzw. die O₂-Partialdruckdifferenz zu den Geweben stellt die treibende Kraft für die O₂-Diffusion zwischen Plasma und Geweben dar [73;115]. Die physikochemischen Grundlagen für das Phänomen des PaO₂-Anstiegs nach PFC-Gabe sind nur teilweise geklärt. Basierend auf einem mathematischen Modell wird angenommen, dass eine Erhöhung der Löslichkeit von Sauerstoff in Plasma den intrakapillären Massentransportkoeffizienten für O₂

steigert, der Transportwiderstand für Sauerstoff also verringert wird. Für den gleichen Sauerstofffluß zu den Geweben ist also ein geringerer Abfall des Sauerstoffpartialdruckes vom Erythrozyten in Richtung der Kapillarwand erforderlich [71]. Andererseits könnte ein hoher O₂-Partialdruckgradient vom Plasma zum Gewebe die O₂-Dissoziation des Hämoglobinmoleküls erschweren, wenn der PO₂ im Erythrozyten niedriger ist als im Plasma.

CaO₂

Aus den oben genannten Parametern berechneten wir den arteriellen O₂-Gehalt. Der CaO₂ war zwischen den Gruppen zu keinem Messzeitpunkt unterschiedlich. Zu Kontrollbedingungen betrug der Wert ca. 15 mlO₂/dl, im Schock ca. 10 mlO₂/dl. Zum Zeitpunkt 180'pT lag er bei 9 mlO₂/dl.

Der größte Anteil am CaO₂ wurde in beiden Gruppen vor und nach Therapie durch den an Hb gebundenen O₂ beigesteuert. Zu Kontrollbedingungen und im Schock waren es in beiden Gruppen 98%, nach Volumentherapie und unter hyperoxischer Beatmung in der HES-Gruppe 81%, in der PFC-Gruppe war der Anteil mit 77% signifikant geringer.

Der O₂-Gehalt im Plasma betrug unter Kontrollbedingungen und im Schock 0,3 mlO₂/dl und deckte ca. 3% des CaO₂. Unter normoxischer Beatmung kommt dem O₂-Gehalt im Plasma nur eine sehr geringe Bedeutung beim O₂-Transport zu [115;157-159;198;199]. Nach Therapie fanden wir große Veränderungen beim Transport von physikalisch gelöstem O₂. Durch die Volumentherapie wurde der Plasmaanteil des zirkulierenden Blutvolumens auf 84% erhöht. Unter hyperoxischer Beatmung stieg nach dem Gesetz von Henry mit dem PaO₂ die Menge des im Plasma gelösten O₂ auf ein Vielfaches an. In der HES-Gruppe stieg der physikalisch gelöste O₂-Gehalt auf das 4,5-fache und deckte unmittelbar nach Therapie 19% des CaO₂ (vgl. 3% vor Therapie). In der HES-Gruppe konnten wir typische Effekte von Hyperoxie bei Hämodilution beobachten. Studien zur extremen Hämodilution [112;157-159;199;315;328] und zur Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks [198] zeigten bereits, daß infolge Hyperoxie und dem

dramatischen Anstieg des PaO_2 der Beitrag von physikalisch gelöstem O_2 zum O_2 -Angebot um ein Vielfaches ansteigt und in Abhängigkeit vom Dilutionsgrad O_2 -Transport und Gewebeoxygenierung sicherstellen kann.

Der Gehalt von physikalisch gelöstem O_2 kann durch PFC-Gabe noch gesteigert werden: in der hier vorliegenden Studie stieg in der PFC-Gruppe nach Therapie der Gehalt von physikalisch gelöstem O_2 durch die verbesserte O_2 -Löslichkeit in Plasma auf das 7-8-fache. Der prozentuale Anteil des $\text{CaO}_{2(\text{Phys})}$ am CaO_2 lag in der PFC-Gruppe unmittelbar nach Therapie bei 23% und 180'pT bei 25%. Bis 60'pT war in der PFC-Gruppe der Gehalt von physikalisch gelöstem O_2 signifikant um ca. 33% höher als in der HES-Gruppe, zum Zeitpunkt 180'pT noch um 20%.

In einer früheren Studie untersuchte unsere Arbeitsgruppe [140] am Modell des splenektomierten Beagles die Gewebeoxygenierung der Skelettmuskulatur nach akuter normovolämischer Hämodilution mit HES (Hkt 20%) unter Raumluftbeatmung. Trotz Absinken der DO_2 auf 74% des Ausgangswertes durch ANH, wurde durch eine homogenere Perfusionsverteilung ein normaler Gewebesauerstoffpartialdruck auf der Skelettmuskulatur aufrechterhalten.

In einer weiteren Studie zur akuten normovolämischen Hämodilution am splenektomierten Beagle konnte gezeigt werden, daß nach Hämodilution mit HES, Beatmung mit 100% O_2 und Infusion von 1,8 g/kg PerflubronTM 60% der O_2 -Transport bis zu einem Hb-Wert von 3 g/dl sichergestellt werden kann [113].

Mit dem Konzept der Perflubron-supplementierten ANH konnten in klinischen Phase II und III Studien bei Operationen unterschiedlicher chirurgischer Fachgebiete Bluttransfusionen hinausgezögert und somit Fremdblut eingespart werden [132;289;290].

Stern et al. haben die Effekte von PerflubronTM 90% bei der Therapie des hämorrhagischen Schocks am tierexperimentellen Modell einer unkontrollierten Aortenblutung untersucht [293]. Bei 15 splenektomierten Yorkshire-Schweinen wurde unter Allgemeinanästhesie und Spontanatmung eine aortale Blutung durch definierte Läsion verursacht. Die Therapie bestand in einer Gabe von 70% Sauerstoff und der Infusion von 0,9% NaCl bis zum Erreichen eines MAP von 40

mmHg. Zu diesem Zeitpunkt wurde in der Therapiegruppe PerflubronTM 90% und in der Kontrollgruppe NaCl-Lösung gegeben. Die Hauptergebnisse dieser Studie, ein signifikant erhöhter arterieller Sauerstoffgehalt und Sauerstoffangebot, können jedoch wegen methodischer Probleme nur kritisch bewertet werden. Allein der in der PFC-Gruppe um 7% höhere Hämatokrit könnte die Unterschiede in Sauerstoffgehalt und Sauerstoffangebot bewirkt haben. Außerdem ist die Spezies Schwein aus den oben genannten Gründen als Versuchstier für Untersuchungen mit PerflubronTM wenig geeignet.

In der hier vorliegenden Studie haben wir die Problematik erneut aufgegriffen und konnten am Modell des kontrollierten hämorrhagischen Schocks zeigen, daß PerflubronTM 60% als Supplement zur Volumentherapie unter hyperoxischer Beatmung den physikalisch gelösten O₂-Gehalt signifikant steigern kann.

DO₂I/DO₂

Das globale O₂-Angebot lag unter Kontrollbedingungen in der PFC-Gruppe bei 457 und in der HES-Gruppe bei 488 mlO₂/(min·m²). Durch Blutentzug, Rückgang des HZVI, Abnahme der zirkulierenden Erythrozytenmenge und Absinken des CaO₂ lag der DO₂I im Schock bei 107 mlO₂/(min·m²), entsprechend 23% des Ausgangswertes.

DO_{2krit} ist das kritische O₂-Angebot, bei welchem der O₂-Verbrauch nach maximaler Steigerung der O₂ER angebotsabhängig wird. Unterhalb des DO_{2krit} sinkt der O₂-Verbrauch mit der Folge einer Gewebhypoxie (siehe 1.3). Das DO_{2krit} beträgt beim Hund ca. 8-10 mlO₂/(kg·min), die maximale O₂ER ca. 70% [30;32;46;223;316]. Für das DO_{2krit} beim Menschen existieren nur wenige Angaben in der Literatur. Bei einem Patienten, der aus religiösen Gründen eine Erythrozytentransfusion verweigerte, wurde unter extremer Hämodilution nach akuter Hämorrhagie (Hb = 4,0 g/dl) ein DO_{2krit} von 4,9 mlO₂/(kg·min) festgestellt [317]. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei Patienten mit systemischer Entzündungsreaktion wie bei ARDS oder Sepsis, aufgrund eines erhöhten O₂-Grundbedarfs infolge von Fieber und Katecholaminfreisetzung oder

aufgrund einer eingeschränkten Fähigkeit zur O₂-Extraktion aus dem Blut das DO_{2krit} stark ansteigen kann [31;85;219;276;335].

In unserer Studie betrug das DO₂ im Schock bezogen auf das Körpergewicht 5 mlO₂/(kg·min), der Wert lag somit deutlich unter dem in der Literatur für den Hund angegebenen DO_{2krit}. In der Folge wurde der O₂-Verbrauch Angebotsabhängig und eine Gewebhypoxie induziert.

Zu Kontrollbedingungen und im Schock wurden 97-98% des DO₂I aus dem an Hb gebundenen O₂ gedeckt und nur 2-3% aus dem physikalisch gelösten O₂. Nach Therapie befand sich der CaO₂ in beiden Gruppen dilutionsbedingt mit ca. 10 mlO₂/dl weiter auf Schockniveau. Dennoch stieg durch die normovolämische Hämodilution und die Erhöhung des HZVI auf 30% über Ausgangsniveau in beiden Gruppen der DO₂I nach Therapie deutlich an. Trotz eines niedrigen arteriellen Sauerstoffgehaltes kann bis zu einem bestimmten Dilutionsgrad durch Erhöhung von HZV und O₂ER eine ausreichende Gewebeoxygenierung gewährleistet werden [209;210;215].

In der HES-Gruppe erreichte der DO₂I nach Therapie temporär 80% des Ausgangsniveaus. Durch Vergrößerung der Plasmaphase und Erhöhung des Anteils an physikalisch gelöstem O₂ wurden 19% des DO₂I durch physikalisch gelösten O₂ gedeckt und 81% durch an Hb gebundenen O₂. Das Ausgangsniveau des O₂-Angebotes wurde in der HES-Gruppe damit zwar nicht erreicht, mit 17 mlO₂/(kg·min) wurde das DO_{2krit} aber deutlich überschritten, sodaß durch Volumentherapie und hyperoxische Beatmung allein ein adäquater O₂-Transport gewährleistet werden konnte. Dies bestätigt frühere Studienergebnisse unserer Arbeitsgruppe zur normovolämischen Hämodilution und hyperoxischen Beatmung [112;157-159;198;199], sowie die Ergebnisse weiterer Autoren [315;328].

Heute ist man der Auffassung, daß unter normoxischen Bedingungen die Erythrozyten auf der Ebene der Mikrozirkulation als distinkte O₂-Quellen anzusehen sind, während das Plasma eine O₂-Diffusionsbarriere darstellt [76;309]. Um so mehr gilt dies für die Dilutionsanämie, wenn in der Mikrozirkulation der Abstand der Erythrozyten und die Diffusionsstrecke in der Plasmaphase

ansteigen [135;137]. Dies veranschaulicht, welchen Vorteil die Erhöhung des O₂-Gehaltes im Plasma bringt: der O₂-Transport wird unabhängiger von den distinkten O₂-Quellen, den Erythrozyten, und verändert das Plasma von einer Diffusionsbarriere hin zu einer gut verfügbaren O₂-Quelle. Durch den erhöhten O₂-Gehalt im Plasma wird das plasmatische O₂-Angebot DO_{2phys} gesteigert.

In unserer Studie sank mit Abnahme des Blutvolumens und Rückgang des HZVI in der HES-Gruppe zu den späteren Zeitpunkten das globale O₂-Angebot. Ab 60'pT wurde mit 10 mlO₂/(kg·min) wieder ein kritisches O₂-Angebot unterschritten. Die Effekte der Volumentherapie und Hyperoxie waren deshalb zeitlich limitiert.

Die Effekte von Volumentherapie und Hyperoxie in der HES-Gruppe konnten durch PerflubronTM 60% weiter gesteigert werden: im Gegensatz zur HES-Gruppe wurde in der PFC-Gruppe durch die verbesserte plasmatische O₂-Löslichkeit und den signifikant höheren plasmatischen O₂-Gehalt das globale O₂-Angebot weiter erhöht. Der DO_{2I} stieg in der PFC-Gruppe nach Therapie temporär wieder auf Ausgangsniveau. Der Anteil des physikalisch gelösten O₂ am DO_{2I} lag nach Therapie bei 23% und war somit ca. 20% größer als in der HES-Gruppe. Der Anteil von allein in PFC gelöstem O₂ am DO_{2I} betrug 5%. Im Ergebnis war in der PFC-Gruppe der Beitrag von physikalisch gelöstem O₂ zum globalen O₂-Angebot signifikant größer als in der HES-Gruppe, die Supplementierung mit PerflubronTM 60% war für den O₂-Transport also signifikant effektiv.

Auch in der PFC-Gruppe kam es zu den späteren Messzeitpunkten durch Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens und des HZVI zu einer Abnahme des DO_{2I}. Er lag jedoch zum Zeitpunkt 30'pT um 7%, 60'pT um 24% und 180'pT um 39% höher als in der HES-Gruppe. Mit 8 mlO₂/(kg·min) lag das O₂-Angebot in der PFC-Gruppe erst zum Zeitpunkt 180'pT auf einem kritischen Niveau.

Im Ergebnis kann durch PerflubronTM 60% der Haupteffekt der Hyperoxie, die Erhöhung des gut verfügbaren, plasmatischen O₂-Angebotes, weiter gesteigert werden [113;135;289;290].

4.3.3 Globale Gewebeoxygenierung

Die globale Gewebeoxygenierung haben wir mithilfe SvO₂, PvO₂, der Extraktionsraten von an Hb gebundenem, sowie physikalisch im Plasma und PFC gelöstem O₂, durch den globalen O₂-Verbrauch, die O₂-Schuld und durch Parameter des Säure-/Basenhaushaltes charakterisiert (siehe 2.8.4).

PvO₂

Der PvO₂ betrug zu Kontrollbedingungen ca. 40 mmHg, im Schock ca. 30 mmHg. Unmittelbar nach Therapie lag der Wert in der PFC-Gruppe bei 78 mmHg, in der HES-Gruppe bei 71 mmHg, zu den späteren Messzeitpunkten ging der PvO₂ in beiden Gruppen zurück. Ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

SvO₂

Die SvO₂ fiel in beiden Gruppen durch die kompensatorische Erhöhung der O₂ER von 70% unter Ausgangsbedingungen auf ca. 32% im Schock. In der HES-Gruppe betrug die SvO₂ nach Therapie 84%, in der PFC-Gruppe 88%. Der Wert war auch später in der PFC-Gruppe diskret höher.

CvO₂

Der gemischtvenöse O₂-Gehalt zeigte zu keinem Messzeitpunkt Unterschiede zwischen den Gruppen. Der CvO₂ betrug unter Ausgangsbedingungen 10 mlO₂/dl, im Schock durch die kompensatorisch erhöhte O₂ER 4 mlO₂/dl. Nach Therapie lag der CvO₂ in beiden Gruppen bei 7 mlO₂/dl, zum Zeitpunkt 180'pT bei 4 mlO₂/dl. Unter Ausgangsbedingungen und im Schock

wurden 97 bis 99% des CvO_2 durch an Hb gebundenen O_2 gedeckt, der Gehalt von physikalisch gelöstem O_2 leistete einen Beitrag von 1-3%. Nach Therapie betrug in beiden Gruppen der $CvO_{2(Hb)}$ ca. 96%, der $CvO_{2(Phys)}$ ca. 4% des CvO_2 .

O_2ER

Im Zustand der „Luxusoxxygenierung“ lag die O_2ER unter Kontrollbedingungen in beiden Gruppen bei ca. 30%. Die Gewebeoxxygenierung wurde hauptsächlich durch den an Hb gebundenen O_2 sichergestellt. Die ausgezeichnete biologische Verfügbarkeit des physikalisch gelösten, gut diffusiblen O_2 ist bereits unter Ausgangsbedingungen erkennbar: durch das O_2 -Partialdruckgefälle zwischen Arteriolen und peripherem Gewebe werden unter Ruhebedingungen ca. 58% des physikalisch gelösten O_2 an die Gewebe abgegeben. Im Schock wurde mit Abnahme des O_2 -Angebotes die O_2ER maximal gesteigert, die Extraktion von an Hb gebundenem und physikalisch gelösten O_2 war 70%.

Nach Therapie war unter hyperoxischen Bedingungen die Extraktion von physikalisch gelöstem O_2 in beiden Gruppen größer. Es wurden 88% des physikalisch gelösten O_2 und nur etwa 10% des an Hb gebundenen O_2 an die Gewebe abgegeben. Durch den hohen O_2 -Partialdruckgradienten bei hyperoxischer Beatmung wurde der gut diffusible, physikalisch gelöste O_2 in der PFC- und HES-Gruppe präferentiell genutzt. Der an Hb gebundene O_2 blieb zunächst als O_2 -Reservoir erhalten. Durch PerflubronTM 60% wurden 5% mehr physikalisch gelöster O_2 transportiert, diese Menge wurde aber fast vollständig an die Gewebe abgegeben. Im gemischtvenösen Blut war in PFC kaum O_2 gelöst.

Diese Ergebnisse belegen, daß die Plasmaphase nach Hämodilution und unter hyperoxischer Beatmung zur bevorzugten O_2 -Quelle wird, der Effekt wird durch PerflubronTM 60% gesteigert. In einer tierexperimentellen Studie am Modell des hämodiluierten Hamsters (Hkt 11%) konnte

ebenfalls gezeigt werden, daß PerflubronTM 60% die O₂-Extraktion in der Mikrozirkulation erhöht, vermutlich durch Senkung des plasmatischen Diffusionswiderstandes [29].

In unserer Studie sank im weiteren Verlauf in beiden Gruppen durch Abnahme des Blutvolumens und des HZVI das O₂-Angebot. In der PFC-Gruppe war das physikalische O₂-Angebot jedoch bis 60'pT signifikant höher als in der HES-Gruppe. In beiden Gruppen stieg die O₂ER_(phys) zu den späteren Zeitpunkten an und betrug zum letzten Zeitpunkt ca. 95%. Durch den hohen O₂-Partialdruckgradienten unter hyperoxischer Beatmung wurde in beiden Gruppen der physikalisch gelöste O₂ bevorzugt an die Gewebe abgegeben. In der PFC-Gruppe war bis zum letzten Messzeitpunkt die abgegebene O₂-Menge aufgrund des größeren plasmatischen O₂-Angebotes größer als in der HES-Gruppe.

VO₂I/VO₂

Den O₂-Verbrauch haben wir unter Kontrollbedingungen und im Schock mit dem DeltatracTM gemessen, ab dem Zeitpunkt Therapie wurde der O₂-Verbrauch nach dem Fick'schen Prinzip berechnet (siehe 4.2.3.3).

Unter Kontrollbedingungen lag der VO₂I bei 118 mlO₂/(min·m²), etwa 96% wurden durch an Hb gebundenen O₂ beigesteuert und ca. 4% durch Plasma-O₂. Im Schock wurde das O₂-Angebot unter das DO_{2krit} gesenkt, der VO₂I wurde O₂-angebotsabhängig und fiel um 25% auf 88 mlO₂/(min·m²). Im Schock wurden weiterhin 97% des VO₂I durch an Hb gebundenen O₂ beigesteuert und 3% durch Plasma-O₂. Während der individuell unterschiedlich langen Schockphasen baute sich bei jedem Tier eine kumulative O₂-Schuld von 122 mlO₂/kg auf, nach deren Erreichen wir die Therapie eingeleitet haben.

Mit dem hohen Anteil von plasmatisch gelöstem O₂ (23% PFC-Gruppe vs 19% HES-Gruppe) am O₂-Angebot erhöhte sich nach Therapie in beiden Gruppen der Beitrag des physikalisch gelösten O₂ zum VO₂I dramatisch.

In der HES-Gruppe stieg der VO_2I zum Zeitpunkt T auf $110 \text{ mlO}_2/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$, Ausgangswerte wurden dabei nicht erreicht. Der Beitrag von physikalisch gelöstem O_2 zum O_2 -Verbrauch erhöhte sich in der HES-Gruppe auf 64%, der Anteil von an Hb gebundenem O_2 fiel auf 36%. Trotz der verbesserten Gewebeoxygenierung und des fast Normalwerte erreichenden O_2 -Verbrauchs wurde die O_2 -Schuld in der HES-Gruppe nicht abgebaut, sie stieg auch nach Therapie weiter an und spiegelte die fortschreitende Gewebhypoxie wider.

In der PFC-Gruppe erhöhte sich der O_2 -Verbrauch unmittelbar nach Therapie auf $136 \text{ mlO}_2/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ und lag damit 15% über Kontrollwerten. Der Beitrag von physikalisch gelöstem O_2 zum O_2 -Verbrauch war deutlich höher (77%) als in der HES-Gruppe (64%). Durch die Supplementierung der Volumentherapie mit PerflubronTM 60% war der O_2 -Verbrauch in der PFC-Gruppe zu den Zeitpunkten 30'pT und 60'pT signifikant höher als in der HES-Gruppe und blieb bis 60'pT etwa auf Normalniveau. Erst 180'pT wurde der O_2 -Verbrauch auch in der PFC-Gruppe Angebotsabhängig und fiel unter Kontrollwerte.

Durch die Supplementierung der Volumentherapie mit PerflubronTM 60% konnte als Zeichen einer wesentlich verbesserten Gewebeoxygenierung die O_2 -Schuld temporär von $122 \text{ ml O}_2/\text{kg}$ bis auf $95 \text{ mlO}_2/\text{kg}$ abgebaut werden. Erst zum Zeitpunkt 60'pT erreichte sie wieder Schockniveau, zum Zeitpunkt 180'pT war die O_2 -Schuld in der PFC-Gruppe 50% kleiner als in der HES-Gruppe.

In der hier vorgestellten Studie hat die Supplementierung der Volumentherapie mit PerflubronTM 60% zu einer messbaren, temporären Verbesserung der globalen Gewebeoxygenierung im Vergleich zur Kontrollgruppe geführt. Dennoch zeigten die Parameter des Säure-Basenhaushaltes als indirektes Maß für die globale Gewebeoxygenierung keine biologisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies kann auf zwei Ursachen zurückzuführen sein. Erstens kann eine Hämodilution mit 6% HES 200000 durch den niedrigen pH der Lösung und durch Senkung der Pufferkapazität im Blut (Verdünnung) zu einer metabolischen Azidose führen. Zweitens

wurde trotz der verbesserten Gewebeoxygenierung auch in der PFC-Gruppe die O₂-Schuld nicht vollständig abgebaut. Die Effekte reichten nicht aus, um die im Schock entstandene metabolische Azidose zu therapieren [158].

4.3.4 Dünndarmperfusion und mukosaler Blutfluß

Dem Intestinum kommt bei der kompensatorischen Kreislaufzentralisation im Schock und bei der Pathogenese von Komplikationen eine besondere Rolle zu.

Unter Normalbedingungen erhält die Splanchnikusdurchblutung 28% des HZV, beim Hund entfallen 58% der gesamten Splanchnikusdurchblutung auf die Mesenterialdurchblutung [201]. Mithilfe fluoreszierender Mikrosphären konnten wir in der vorliegenden Studie unter Kontrollbedingungen einen mukosalen Blutfluß von 55 – 66 ml/(100g · min) messen. Diese Werte stimmen mit den von Lundgren an der Dünndarmmukosa der Katze mittels ⁸⁵Kr-Auswaschtechnik erhobenen Werten von 40-60 ml/(100g · min) überein [186]. Im Schock ging die mukosale Perfusion unserer Tiere auf weniger als 50% zurück. Unmittelbar nach Therapie stieg der mukosale Blutfluß in beiden Gruppen über Kontrollwerte an. Die Ursache hierfür liegt einerseits im über Normwert erhöhten HZV, andererseits in der post-ischämischen Vasodilatation aufgrund der Einwirkung von im Schock akkumulierten metabolischen Faktoren [247]. Mit Rückgang des HZV ab dem Zeitpunkt 30'pT sank der mukosale Blutfluss in beiden Gruppen gleichermaßen wieder ab.

Blutflussregulation und mukosale Gefäßarchitektur

Die Kreislaufzentralisation im Schock wird durch eine komplexe Blutflußregulation und eine besondere Gefäßarchitektur im Splanchnikusgebiet ermöglicht. Am Gefäßsystem des Splanchnikusgebietes, insbesondere im Einzugsbereich der A. mesenterica superior, überwiegen α – adrenerge Rezeptoren, β - adrenerge Rezeptoren sind hier nur spärlich vorhanden [102]. Durch Vasokonstriktion der Mesenterialgefäße wird im hämorrhagischen Schock ein erheblicher Anteil

des HZV umverteilt, der systemische Gefäßwiderstand erhöht und die Darmperfusion vermindert [54;247;281]. Die Dünndarmmukosa reagiert auf eine arterielle Hypotension jedoch sehr empfindlich. Mehrere Arbeitsgruppen konnten bei anhaltender Minderperfusion des Dünndarmes bei den Spezies Hund und Katze Läsionen der intestinal-mukosalen Barriere infolge hypoxischer Schädigung zeigen [45;120;121]. Im prolongierten, hämorrhagischen Schock am Rattenmodell wurden bereits nach 60 min erste Läsionen an der Dünndarmmukosa nachgewiesen [250].

Als Ursache für die Entstehung der Läsionen wird die besondere Gefäßarchitektur des Dünndarmes und seiner Mukosa diskutiert. Sowohl in der Anordnung der mesenterialen Gefäßarkaden als auch in der Mikroarchitektur der Villi bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies [129;146;188;225]. Insbesondere die Gefäßarchitektur der Villi und die dortige lokale Blutflussregulation bilden die anatomisch-physiologischen Grundlagen für die von uns im Schock und nach Therapie beobachteten Veränderungen beim intestinal-mukosalen Sauerstofftransport und der Gewebeoxygenierung. Sie soll deshalb kurz erläutert werden:

Aus der Muscularis treten Gefäße in die Submucosa, wo sie sich zu dichten arteriovenösen Geflechten formieren. Diese submukösen Geflechte enthalten eine beträchtliche Blutmenge, die von ihrer Größenordnung mit der in der Leber zirkulierenden Blutmenge vergleichbar ist [148]. Im rechten Winkel entspringen aus dem submukösen Plexus Arterien, die einzeln und ohne Verzweigungen bis in die Spitze eines Villus ziehen. Hier sind sie mit einem dicht verwobenen, descendierenden, subepithelialen Kapillarnetz verbunden. Der venöse Abfluß durch ein bis zwei Venen beginnt an der Villusspitze und erstreckt sich bis zum submukösen Plexus. Praekapilläre arteriovenöse Anastomosen wurden im Villus nicht gefunden [146]. Die Arterien und Arteriolen in der Dünndarmwand sind dicht adrenerg innerviert, zum Dünndarmlumen hin verlieren sie mit der glatten Muskulatur auch die Innervation. Die Venen sind insgesamt nur spärlich innerviert [144;227;286]. Es wird daher angenommen, daß der Blutzufuß der Villi nur im weit proximalen Teil der Arterien neural reguliert wird, während im distalen Teil die Durchblutung von humoralen Faktoren beeinflusst wird [118].

Perfusion der mukosalen Villi, Blutzellseparation und Plasma Skimming

Die Gefäßarchitektur der Dünndarmmukosa bewirkt eine Separation der Blutzellen, d.h. eine unterschiedliche Verteilung von Erythrozyten und Plasma. Generell befinden sich unter Normalbedingungen die Erythrozyten größtenteils im schnelleren, axialen Blutstrom der Gefäße, während wandnah ein Plasmasaum besteht. An Gefäßaufzweigungen folgt der Großteil der Erythrozyten dem schnelleren, axialen Strom, während kleinere Gefäße mit einem höheren Plasmaanteil perfundiert werden. Die Gültigkeit dieses Phänomens für das Splanchnikusgebiet wurde mithilfe von radioaktiv markierten Erythrozyten und Albumin experimentell gezeigt [43]. Das Phänomen dieses sogenannten „Plasma Skimming“ findet sich am ausgeprägtesten an rechtwinkligen Gefäßaufzweigungen, beispielsweise an der Abzweigung der zu den mukösen Villi führenden Arterien aus dem submukösen Plexus. Mithilfe von radioaktiv markierten Erythrozyten und Serumalbumin haben Jodal und Lundgren [147] an der Katze den Hämatokrit in den Wandschichten des Dünndarms untersucht. Bei einem mittleren arteriellen Hkt von 35% wurde unter Ruhebedingungen in der Muscularis ein Hkt von 31%, in der Submucosa von 29% und in der Mucosa von lediglich 20% bestimmt. Unter Normalbedingungen werden die villösen Gefäße also mit einem niedrigeren Hämatokrit, das heißt einem größeren Plasmaanteil perfundiert, als die proximalen Gefäße. Nach Absenken des arteriellen Druckes auf 30 mmHg, mit Übergang der laminaren in eine turbulente Strömung, entsprach in den Versuchen von Jodal und Lundgren der Hkt in allen Wandschichten etwa dem arteriellen Hkt. Die Blutzellseparation in der Submucosa findet also bei einem adäquaten Blutfluß und laminarer Strömung statt, mit der Folge, dass die Mukosa und insbesondere die Villi hauptsächlich mit sauerstoffarmem Plasma perfundiert werden. Bei niedrigen Blutflüssen und turbulenter Strömung, wie etwa im Schock, ist der Hkt in den mukosalen Gefäßen zwar erhöht, die Sauerstoffversorgung wird jedoch durch den verminderten nutritiven Blutfluß beeinträchtigt.

Für den Fall einer progredienten, extremen Dilutionsanämie (systemischer Hkt = 10%) konnten Haisjackl et al. in einer Studie am Schwein zeigen, dass der mukosale Hämatokrit geringer

abfallen kann als der systemische Hämatokrit und der Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa über dem der Serosa liegen kann [124]. Die hier zugrundeliegenden mikrozirkulatorischen Mechanismen sind noch nicht näher erforscht. Vermutlich handelt es sich um die gleichen Mechanismen, die – unabhängig von Hämodynamik oder Peristaltik – zu regelmäßigen Oszillationen des mukosalen Gewebesauerstoffpartialdruckes, der mukosalen Hb-Konzentration und der Hämoglobinsauerstoffsättigung in mukosalen Kapillaren des Jejunums führen können [127].

Gerade bei der Perfusion der Villi und dem hier vorzufindenden Plasma Skimming hat der plasmatische O_2 bei der mukosalen Gewebeoxygenierung eine große Bedeutung. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß im Falle der extremen Hämodilution bis zum Hkt_{krit} (7,2%) Hyperoxie durch effektive Nutzung von plasmatischem O_2 die intestinale Gewebeoxygenierung fast vollständig wiederherstellen kann [157]. Andere Autoren untersuchten ebenfalls die Effekte hyperoxischer Beatmung bei extremer Hämodilution. Die Analyse des regionalen PO_2 mit der Methode der O_2 -abhängigen Phosphoreszenzauslöschung von Palladium-Porphyrin zeigte ein umfangreiches Shunting physikalisch gelösten O_2 in der Mikrozirkulation [314].

Die Blutzellseparation und das „Plasma Skimming“ zeigen auch Auswirkungen auf die Kapillarperfusion mit PFC-Emulsionströpfchen. Während sich Erythrozyten vorwiegend im axialen Blutstrom befinden, sind die winzigen Tröpfchen emulgierter Perfluorokarbonate hauptsächlich in der größeren Plasmaphase am Rande des Blutstromes enthalten. Kapillaren, die wie die villösen Gefäße mit einem größeren Plasmaanteil perfundiert werden, enthalten deshalb auch einen größeren PFC-Anteil. Zudem können PFC-Emulsionspartikel aufgrund ihrer geringen Größe noch Gefäßabschnitte passieren, die nicht durch Erythrozyten perfundiert werden [73].

Keipert et al. berichteten nach Hämodilution von Hunden mit HES 6% bis zu einem Hb von 8,0 g/dl, Beatmung mit 100% Sauerstoff und intravenöser Applikation von 1,8 g/kg PerflubronTM 60%, über eine signifikante Verbesserung des Gewebesauerstoffpartialdruckes der jejunalen

Serosa und Steigerung des intestinal-venösen und gemischtvenösen Sauerstoffpartialdruckes [153].

Lokale Kompensationsmechanismen

Die Ausprägung der ischämischen mukosalen Schädigung ist abhängig vom Grad und von der Dauer der Blutflussreduktion [122]. Um einer mukosalen Schädigung entgegenzuwirken, spielen verschiedene, lokale Kompensationsmechanismen eine Rolle. In Untersuchungen am Dünndarm des Hundes wurde gezeigt, dass oberhalb eines kritischen Blutflusses der Sauerstoffbedarf des Dünndarms durch eine Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate gedeckt werden kann. Erst unterhalb eines kritischen Blutflusses von 25 - 30 $\mu\text{l}/(\text{g} \cdot \text{min})$ wird die Sauerstoffaufnahme abhängig vom Blutfluß [26;171]. In Übereinstimmung mit diesen Angaben fanden wir bei einem im Schock auf 50% des Kontrollwertes reduzierten Blutfluß größtenteils hypoxische Gewebesauerstoffpartialdruckwerte auf der Dünndarmmukosa (siehe 4.3.5). Es wird diskutiert, dass der Anstieg der Sauerstoffextraktionsrate infolge einer Dilatation präkapillärer Sphinkter ermöglicht wird, wodurch mehr Kapillaren perfundiert werden und somit die Oberfläche für den kapillären Stoffaustausch ansteigt, der systemische Kreislauf dadurch jedoch nicht beeinträchtigt wird [99]. Diese Autoregulation wird multifaktoriell durch eine erhöhte Adenosinkonzentration [145], Prostaglandine [96], sowie endotheliale Faktoren [248] bewirkt. Fällt der mukosale Blutfluß unter einen kritischen Wert, kann die Sauerstoffextraktionsrate nicht mehr gesteigert werden, der mukosale Sauerstoffverbrauch sinkt. Dabei wird der intestinale O_2 -Verbrauch früher O_2 -angebotsabhängig als der globale O_2 -Verbrauch [223]. Als Folge wird ausgehend von der Mukosa der gesamte Darm hypoxisch geschädigt [26;246].

Mit Ausschöpfung der lokalen Kompensationsmechanismen und dem Zusammenbruch der mukosalen Barriere kommt es zu verstärkter transkapillärer Flüssigkeitsfiltration, interstitiellem Flüssigkeitsödem und Flüssigkeitsverlusten in das Dünndarmlumen [51;118;123]. Zudem steigt die Permeabilität der Mukosa für toxische luminale Faktoren. Bereits in einer frühen Schock-

phase werden verschiedene Zytokine freigesetzt [60], in einer späteren Phase kann es zu einer Translokation von Darmbakterien kommen [10;174]. Als Spätfolgen des hämorrhagischen Schocks können das multiple Organversagen und die Sepsis entstehen [80;119;128;172].

4.3.5 Regionaler intestinal-mukosaler Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung

Sauerstoffdiffusion nach dem Gegenstromprinzip

Der regionale mukosale Sauerstofftransport und die Gewebeoxygenierung unterliegen aufgrund der unter 4.3.4 beschriebenen mikroanatomischen Anordnung der arteriellen und venösen Blutgefäße, sowie des sogenannten „Plasma Skimming“ einigen Besonderheiten.

Die arteriellen und venösen Blutgefäße besitzen in den Villi einen Abstand von lediglich 20 µm. Daraus resultiert eine extravaskuläre Diffusion nach dem Gegenstromprinzip. Dieses Phänomen wird für lipidlösliche Substanzen aber auch für Sauerstoff postuliert. Demnach diffundiert ein Teil des arteriellen Sauerstoffes entlang eines Partialdruckgefälles in die abführenden Venen. Die Diffusion nimmt dabei von der Basis der Villi zur Spitze hin ab, folglich ist der Gewebesauerstoffpartialdruck an der Basis höher als an der Spitze [150;187]. Über die Menge des extravaskulär diffundierenden Sauerstoffs existieren keine Angaben. Von physiologischer Seite erscheint ein Sauerstoffpartialdruckgefälle von der Villus-Basis zur Spitze hin sinnvoll, da sich an der Basis die für die Mukosaregeneration wichtigen, teilungs- und stoffwechselaktiven Zellen mit höherem Sauerstoffverbrauch befinden.

Für den Fall des hämorrhagischen Schocks wird das Modell des Gegenstromprinzips und sein Einfluß auf die Sauerstoffdiffusion unterschiedlich diskutiert. Einerseits wird angenommen, dass es im Schock bei geringem linearem Blutfluß und somit langer Transitzeit in den villösen Gefäßen zu einer Zunahme der aus den arteriellen in die venösen Gefäße diffundierenden Sauerstoffmenge kommt [186]. Nach einer anderen, neueren Hypothese trifft dies jedoch nur solange zu, wie der Sauerstoffverbrauch der umgebenden Zellen nicht durch den Blutfluß, bzw. das lokale Sauerstoffangebot limitiert wird. Wird der Sauerstoffverbrauch des Gewebes mit sinkendem

Blutfluß angebotsabhängig, besteht nämlich das größte Sauerstoffpartialdruckgefälle zwischen den Arteriolen und den hypoxischen Zellen [284]. Letztendlich ist die Folge, dass die Zellen an der Spitze der Villi als erste hypoxisch geschädigt werden. Diese hypothetischen Überlegungen decken sich mit den Ergebnissen aus histologischen Untersuchungen am minderperfundierten Dünndarm des Hundes, welche zeigten, dass die Schädigung der Dünndarmmukosa von den Zellen an der Villus-Spitze ausgeht und mit der Zeit zur Basis hin fortschreitet, bis schließlich hämorrhagisch-ulzeröse Veränderungen an der gesamten Mukosa sichtbar sind [45].

Mukosale DO_2

In unserer Studie ging im Schock in beiden Gruppen mit dem Absinken des mukosalen Blutflusses und des globalen O_2 -Angebotes das mukosale O_2 -Angebot auf ein Drittel des Ausgangswertes zurück. Nach Therapie stieg das DO_{2muc} kurzfristig in beiden Gruppen auf 85% des Kontrollwertes. Beim DO_{2muc} fanden wir zwar keine Unterschiede zwischen den Gruppen, der Beitrag des physikalisch gelösten O_2 zum DO_{2muc} war im Gruppenvergleich jedoch unterschiedlich groß. In beiden Gruppen lag der Beitrag des physikalisch gelösten O_2 zum DO_{2muc} zu Kontrollbedingungen und im Schock bei ca. 2-3%. In der HES-Gruppe stieg dieser Beitrag durch alleinige Volumentherapie und hyperoxische Beatmung auf 19% unmittelbar nach Therapie und 23% zum Zeitpunkt 180'pT.

In der PFC-Gruppe wurden direkt nach Therapie 23% und bis zum Zeitpunkt 180'pT 25% des DO_{2muc} aus physikalisch gelöstem O_2 gedeckt. Durch Supplementierung der Volumentherapie mit PerflubronTM 60% wurden in der PFC-Gruppe also zusätzlich 4-5% an physikalisch gelöstem O_2 zum mukosalen O_2 -Angebot beigesteuert.

Diesem Unterschied kommt aufgrund der erhöhten Plasmaperfusion der Mukosa durch das hier stattfindene Plasma Skimming und dem großen O_2 -Partialdruckgefälle zwischen physikalisch gelöstem O_2 und den Mukosazellen bei der regionalen mukosalen Gewebeoxygenierung eine entscheidende, signifikante Bedeutung zu.

Intestinal-mukosaler Gewebesauerstoffpartialdruck

Die Gewebesauerstoffpartialdruckmessung auf der Dünndarmmukosa und die daraus resultierenden Histogramme spiegeln die Bilanz aus lokalem Sauerstoffangebot und -bedarf [112]. Unter Kontrollbedingungen und Normoxie zeigen die Histogramme eine symmetrische, glockenförmige Verteilung um einen Median von ca. 22 mmHg (siehe Abb. 33), der Anteil der hypoxischen Werte liegt unter 10% (siehe Abb. 34).

Mit Rückgang des mukosalen Blutflusses auf weniger als 50% und Reduktion des mukosalen O₂-Angebotes auf 30% verschieben sich die Histogramme im Schock als Zeichen der intestinalen Gewebhypoxie weit nach links, der Median fiel auf 10 mmHg und die Anzahl der hypoxischen Werte stieg auf mehr als 50% an. Am Modell der narkotisierten, normovolämisch hämodiluierten und mit 30% O₂ beatmeten Ratte konnten van Bommel et al. [314] zeigen, daß nach Absenken des intestinalen DO₂ bis zum kritischen Punkt der mikrovaskuläre PO₂ und der intestinale O₂-Verbrauch gleichzeitig O₂-angebotsabhängig wurden und signifikant miteinander korrelierten. Zudem konnten die Autoren zeigen, daß infolge der kompensatorischen intestinalen Vasokonstriktion und Reduktion des intestinalen Blutflusses der regionale O₂-Verbrauch des Dünndarmes früher O₂-angebotsabhängig wurde als der globale O₂-Verbrauch, am Dünndarm also früher eine Gewebhypoxie auftritt als in anderen Geweben.

In unserer Studie stieg infolge der Volumentherapie der mukosale Blutfluß in beiden Gruppen unmittelbar nach Therapie temporär bis über Kontrollwerte an (siehe Abb. 32). Für die regionale Gewebeoxygenierung war dadurch wieder eine vergrößerte perfundierte Kapillardichte verfügbar, das O₂-Angebot an die Dünndarmmukosa erreichte in beiden Gruppen 85% des Kontrollwertes. In der HES-Gruppe erreichte in der Gewebesauerstoffpartialdruckmessung der Median durch hyperoxische Beatmung und Erhöhung des physikalisch gelösten O₂-Anteils fast wieder Normniveau. Da aber 23% der gemessenen Werte hypoxische Werte sind, ist das Histogramm linksschief und die Gewebeoxygenierung etwas eingeschränkt. Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits in früheren Studien am Modell des narkotisierten, splenektomierten Hundes [112] und

des narkotisierten Hausschweins [158] zeigen, daß nach normovolämischer Hämodilution - in der zweitgenannten Studie bis zu einem kritischen Hämatokrit von 7,2% - die Gewebeoxygenierung durch hyperoxische Beatmung sichergestellt werden kann. Daß aber nach einem standardisierten hämorrhagischen Schock die Gewebeoxygenierung durch Supplementierung der Volumentherapie mit PerflubronTM 60% weiter verbessert werden kann, belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie: bei gleicher mukosaler Perfusion war in der PFC-Gruppe der Beitrag des physikalisch gelösten O₂ am mukosalen O₂-Angebot ca. 4-5% höher als in der HES-Gruppe; dadurch stieg der Median des jejunalen Gewebesauerstoffpartialdruckes über den Ausgangswert und die hypoxischen Werte gingen auf 5% zurück. In der PFC-Gruppe ist nach Therapie das Histogramm wieder glockenförmig und im Vergleich zu Ausgangsbedingungen etwas weiter nach rechts verschoben. Bis 60 Minuten nach Therapie lag der Median in der PFC-Gruppe zwischen 4-8 mmHg höher als in der HES-Gruppe und war der Anteil der hypoxischen Werte an der Gesamtzahl der erhobenen Werte ca. 20% geringer. Mit Abnahme des HZV und der Organperfusion verschwanden erst zum Zeitpunkt 180'pT allmählich die Unterschiede zwischen den Gruppen: auch in der PFC-Gruppe ist das Histogramm jetzt linksschief und die Hälfte der gemessenen Werte hypoxisch.

In der Zusammenschau zeigen unsere Ergebnisse eine effektive Verbesserung der intestinalen Gewebeoxygenierung durch PerflubronTM 60% bis eine Stunde nach Therapie.

4.3.6 Überlebenszeit

Die Effekte der PFC-Gabe waren zeitlich limitiert, wie die Überlebenszeitkurven zeigen (siehe Abb. 35). Die 6h-Überlebensrate in der PFC-Gruppe war etwas höher als in der HES-Gruppe (4/10 vs. 1/10 Tieren).

Heutzutage kann ein Großteil der Traumaopfer binnen einer Stunde einer optimalen hospitalen Versorgung zugeführt werden. Werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie isoliert für diesen

Zeitraum betrachtet, so ist anzunehmen, daß die Supplementierung der Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks mit PerflubronTM 60% eine Verbesserung des systemischen, insbesondere aber des regionalen intestinal-mukosalen Sauerstofftransportes, sowie der Gewebeoxygenierung bewirken könnte. Durch eine anschließende, optimierte hospitale Therapie sollte es möglich sein, Letalität und Spätfolgen des hämorrhagischen Schocks zu reduzieren.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden, randomisierten und verblindeten Studie wurden die Effekte von PerflubronTM 60% als Supplement zur konventionellen Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks auf Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung untersucht. Die Studie wurde am experimentellen Modell des splenektomierten, narkotisierten Hundes durchgeführt.

Nach der chirurgischen Präparation und einer Stabilisierungsphase erfolgte die Induktion eines hämorrhagischen Schocks mittels Blutentzug bis zu einem Mittleren Arteriellen Druck von 45 mmHg. Das Modell war über die im Verlauf der Hypotension eingegangene Sauerstoffschuld standardisiert, die definierte Schocktiefe war mit 120 ml/kg KG eingegangener Sauerstoffschuld erreicht. Durch Randomisierung erfolgte die Zuordnung der Tiere in zwei Gruppen. In der HES-Gruppe wurde das entzogene Blutvolumen normovolämisch mit 6% HES 200000 ersetzt. In der PFC-Gruppe wurden 2,7 g/kg KG PerflubronTM 60% infundiert und die verbleibende Differenz zum entzogenen Blutvolumen mit 6% HES 200000 ersetzt. Ab dem Therapiezeitpunkt wurden die Tiere beider Gruppen mit 100% O₂ beatmet. Messungen fanden nach der Stabilisierungsphase, im Schock, direkt nach Therapie, sowie 30, 60 und 180 Minuten nach Therapie statt.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Parameter des systemischen Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung unter besonderer Berücksichtigung der regionalen, intestinal-mukosalen Situation untersucht. Weiterhin umfaßten die Messungen hämodynamische Werte, sowie Parameter zu Myokardfunktion und -oxygenierung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Messungen zu systemischem Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung zeigten, daß der arterielle Sauerstoffpartialdruck in der PFC-Gruppe aufgrund der verbesserten Löslichkeit von

Sauerstoff in Plasma signifikant stärker anstieg als in der HES-Gruppe. Der Plasmaanteil am Sauerstoffangebot war in der PFC-Gruppe um 20% höher als in der HES-Gruppe und führte zu einem höheren systemischen Sauerstoffangebot. Dies ermöglichte in der PFC-Gruppe einen höheren Sauerstoffverbrauch der Tiere und als Zeichen einer verbesserten Gewebeoxygenierung eine temporäre Senkung der Sauerstoffschuld.

Die Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes auf der intestinalen Mukosaoberfläche ergab in der PFC-Gruppe einen um 4-8 mmHg höheren Medianwert des PO_2 als in der HES-Gruppe bis 60 Minuten nach Therapie. Insbesondere fanden sich in der PFC-Gruppe signifikant weniger hypoxische Werte.

Die PFC-Supplementierung führte in der vorliegenden Studie zu keinem relevanten Unterschied in der Überlebenszeit. Aufgrund der nur initial durchgeführten Therapie starben alle Tiere als Folge von kapillären Flüssigkeitsverlusten im kardialen Versagen.

Unsere Studie zeigt, daß durch die Supplementierung der konventionellen Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks mit PerflubronTM 60% eine temporäre Verbesserung des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung erzielt werden kann. Durch den Einsatz von PerflubronTM 60% in der prähospitalen Therapie könnten daher theoretisch die Letalität und die Spätfolgen des hämorrhagischen Schocks gesenkt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. FluoSpheres fluorescent microspheres for blood flow determination. Product information. Molecular Probes, Leiden, 1999: 1-6.
2. Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung: Statistisches Jahrbuch für Bayern 1999.
LEO, Gundelfingen, 2000: 72.
3. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1999.
Metzler-Poeschel, Stuttgart, 2000: 424-427.
4. Abel FL, Cooper RH, Beck RR.
Use of fluorescent latex microspheres to measure coronary blood flow distribution.
Circ Shock 1993;41:156-161.
5. Abela CB, Homer-Vanniasinkham S.
Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury.
Pathophysiology 2003;9:229-240.
6. Amberson W.
Blood substitutes.
Biol Rev 1937;12:48-86.
7. Antonsson JB, Boyle III CC, Kruithoff KL, Wang H, Sacristan E, Rothschild HR, Fink MP.
Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs.
Am J Physiol 1990;259:G519-G523.
8. Arimoto F, Necheles H, Levinson SO, Janota M.
Hemorrhagic shock: A method for its production and a formula for prognosis.
Am J Physiol 1945;143:198-205.
9. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR, Trunkey DD.
Epidemiology of trauma deaths.
Am J Surg 1980;140:144-150.
10. Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD.
Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut.
J Trauma 1988;28:896-906.
11. Baker KJ.
Binding of sulfobromophthalein (BSP) and indocyanine green (ICG) by plasma α_1 -lipoproteins.
Proc Soc Exp Biol Med 1966;122:957-963.

12. Barcroft J, Stephens JG.
Observations upon the size of the spleen.
J Physiol 1927;64:1-22.
13. Benjamin MM, Lumb WV.
Haemobartonella canis infection in a dog.
JAVMA 1959;135:388-390.
14. Bergofsky EH.
Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: effect of breathing enriched O₂ mixtures.
J Clin Invest 1964;43:193-200.
15. Beyer J, Beckenlechner P, Messmer K.
The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery.
Int Care Med 1982;8:75-80.
16. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamov GA, O'Benar J, Wade CE.
The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine.
Surgery 1991;110:529-536.
17. Bickell WH, Wall Jr MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL.
Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries.
N Engl J Med 1994;331:1105-1109.
18. Biffi WL, Moore EE.
Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure.
Br J Anaesth 1996;77:59-70.
19. Biro GP.
Central hemodynamics and blood flow distribution during infusion of perflubron emulsion or its vehicle: Effects in anesthetized dogs.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1343-1353.
20. Blitt CD.
Monitoring in anesthesia and critical care medicine.
Churchill Livingstone, New York, 1990: 382-383.
21. Bradley EC, Barr JW.
Determination of blood volume using indocyanine green (cardiogreen) dye.
Life Sci 1968;7:1001-1007.
22. Braun RD, Linsenmeier RA, Goldstick TK.
New perfluorocarbon emulsion improves tissue oxygenation in cat retina.
J Appl Physiol 1992;72:1960-1968.
23. Brizel DM, Dodge R, Dewhirst MW.
The effect of the perflubron emulsion OxygentTM on the calibration characteristics of polarographic oxygen electrodes.
Radiother Oncol 1994;33:262-265.

24. Brodey RS, Schalm OW.
Hemobartonellosis and thrombocytopenic purpura in a dog.
JAVMA 1963;143:1231-1236.
25. Brüner H, Butzengeiger KH.
Über experimentelle Änderungen der Blutmenge. II. Mitteilung: Das Verhalten des
Gasstoffwechsels bei Entblutung.
Arch Kreislaufforsch 1940;6:34-46.
26. Bulkley GB, Kvietys PR, Parks DA, Perry MA, Granger DN.
Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small
intestine.
Gastroenterology 1985;89:852-857.
27. Bundza A, Lumsden JH, McSherry BJ, Valli VEO, Janzen EA.
Haemobartonellosis in a dog in association with Coombs' positive anemia.
Can Vet J 1976;17:267-270.
28. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B, Eror A, DeBaux S, Guzzi L,
Leppaniemi A.
Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock.
J Trauma 1999;46:216-223.
29. Cabrales P, Tsai AG, Frangos JA, Briceno JC, Intaglietta M.
Oxygen delivery and consumption in the microcirculation after extreme hemodilution with
perfluorocarbons.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H320-H330.
30. Cain S.
Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia.
J Appl Physiol 1977;42:228-234.
31. Cain S.
Peripheral oxygen uptake and delivery in health and disease.
Clin Chest Med 1983;4:139-148.
32. Cain S, Chapler C.
O₂ extraction by hind limb versus whole dog during anemic hypoxia.
J Appl Physiol 1978;45:966-970.
33. Cannon WB, Fraser J, Cowell EM.
The preventive treatment of wound shock.
JAMA 1918;70:618-621.
34. Capone AC, Safar P, Stezoski W.
Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock.
J Am Coll Surg 1995;180:49-56.
35. Carmona R, Catalano R, Trunkey DD.
Septic shock.
In: Shires GT, Canizaro PC, eds. Shock and related problems.
Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984: 156-177.

36. Carr DT, Essex HE.
Bartonellosis: A cause of severe anemia in splenectomized dogs.
Proc Soc Exp Biol Med 1944;57:44-45.
37. Cernaianu AC, Spence RK, Vassilidze TV, DelRossi AJ, Carrig T, White PF, Nathanson M, Okonkwo N, Wahr J, Faithfull NS, Keipert PE, Flaim KE.
A safety study of perfluorochemical emulsion, OxygentTM, in anesthetized surgical patients.
Anesthesiology 1994;81:A397.
38. Chaudry IH, Baue AE.
Overview of hemorrhagic shock.
In: Cowely RA, ed. Pathophysiology of shock, anoxia, and ischemia.
Williams & Wilkins, Baltimore, 1982: 203-219.
39. Chauvierre C, Marden M, Vauthier C, Labarre D, Couvreur P, Leclerc L.
Heparin coated poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles coupled to hemoglobin: a new oxygen carrier.
Biomaterials 2004;25:3081-3086.
40. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS.
Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction.
J Clin Invest 1960;39:592-600.
41. Chesnut R, Marshall L, Klauber M, Blunt B, Baldwin N, Eisenberg H, Jane J, Marmarou A, Foulkes M.
The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury.
J Trauma 1993;34:216-222.
42. Chien GL, Anselone CG, Davis RF, Van Winkle DM.
Fluorescent vs. radioactive microsphere measurement of regional myocardial blood flow.
Cardiovasc Res 1995;30:405-412.
43. Chien S.
Cell volume, plasma volume and cell percentage in splanchnic circulation of splenectomized dogs.
Circ Res 1963;12:22-28.
44. Chien S.
Role of the sympathetic nervous system in hemorrhage.
Physiol Rev 1967;47:214-288.
45. Chiu C-J, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN.
Intestinal mucosal lesion in low flow states.
Arch Surg 1970;101:478-483.
46. Cilley R, Scharenberg A, Bongiorno P, Guire K, Bartlett R.
Low oxygen delivery produced by anemia, hypoxia, and low cardiac output.
J Surg Res 1991;51:425-433.

47. Clark Jr LC.
Monitor and control of blood and tissue oxygen tension.
Trans Am Soc Artif Intern Org 1956;2:41-46.
48. Clark Jr LC.
Symposium on inert organic liquids for biological oxygen transport.
Fed Proc 1970;29:1696-1820.
49. Clark Jr LC, Clark EW.
A personalized history of the Clark oxygen electrode.
Int Anesthesiol Clin 1987;25:1-29.
50. Clark Jr LC, Gollan F.
Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure.
Science 1966;152:1755-1756.
51. Cook BH, Wilson ER, Taylor AE.
Intestinal fluid loss in hemorrhagic shock.
Am J Physiol 1971;221:1494-1498.
52. Corso CO, Okamoto H, Leiderer R, Messmer K.
Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock.
J Surg Res 1998;80:210-220.
53. Crowell JW, Smith EE.
Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock.
Am J Physiol 1964;206:313-316.
54. Cull TE, Scibetta MP, Selkurt EE.
Arterial inflow into the mesenteric and hepatic vascular circuits during hemorrhagic shock.
Am J Physiol 1956;185:365-371.
55. Cunningham JA, Cousar CD, Jaffin JH, Harmon JW.
Extraluminal and intraluminal pCO₂ levels in the ischemic intestines of rats.
Curr Surg 1987;44:229-232.
56. Danneel H.
Über den durch diffundierende Gase hervorgerufenen Reststrom.
Z Elektrochem 1897;4:227-242.
57. Dantzger DR, Foresman B, Gutierrez G.
Oxygen supply and utilization relationships.
Am Rev Respir Dis 1991;143:675-679.
58. de Felipe Jr J, Timoner J, Velasco I, Lopes O, Rocha e Silva Jr M.
Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections.
Lancet 1980;2:1002-1004.
59. Deitch EA.
Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned.
Shock 1998;9:1-11.

60. Deitch EA, Xu D, Franko L, Ayala A, Chaudry IH.
Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock.
Shock 1994;1:141-146.
61. Dellacherie E, Labrude P, Vigneron C, Riess J.
Synthetic carriers of oxygen.
Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1987;3:41-94.
62. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S.
Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography.
Surv Ophthalmol 2000;45:15-27.
63. Dillon J, Lynch Jr LJ, Myers R, Butcher Jr HR, Moyer CA.
A bioassay of treatment of hemorrhagic shock. I. The roles of blood, Ringer's solution with lactate, and macromolecules (dextran and hydroxyethyl starch) in the treatment of hemorrhagic shock in the anesthetized dog.
Arch Surg 1966;93:537-555.
64. Djordjevich L, Ivankovich A.
Synthetic erythrocytes.
Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1989;6:131-162.
65. Donovan EF, Loeb WF.
Hemobartonellosis in the dog.
Vet Med 1960;55:57-62.
66. Doss DN, Estefanous FG, Ferrario CM, Brum JM, Murray PA.
Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution.
Anesth Analg 1995;81:30-34.
67. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, Gettings L, Linberg SE, Vary TC.
Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock.
Crit Care Med 1991;19:231-243.
68. Eccles RC, Swinamer DL, Jones RL, King EG.
Validation of a compact system for measuring gas exchange.
Crit Care Med 1986;64:807-811.
69. Eckmann DM, Swartz MA, Gavriely N, Glucksberg MR, Grotberg JB.
Influence of intravenous perfluorocarbon administration on the dynamic behavior of lung surfactant.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1998;26:359-366.
70. Eckmann DM, Swartz MA, Glucksberg MR, Gavriely N, Grotberg JB.
Perfluorocarbon induced alterations in pulmonary mechanics.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1998;26:259-271.

71. Eggleton CD, Roy TK, Popel AS.
Predictions of capillary oxygen transport in the presence of fluorocarbon additives.
Am J Physiol 1998;275:H2250-H2257.
72. Escobar E, Jones NL, Rapaport E, Murray JF.
Ventricular performance in acute normovolemic anemia and effects of beta blockade.
Am J Physiol 1966;211:877-884.
73. Faithfull NS.
Oxygen delivery from fluorocarbon emulsions – Aspects of convective and diffusive transport.
Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 1992;20:797-804.
74. Faithfull NS.
Second generation fluorocarbons.
Adv Exp Med Biol 1992;317:441-452.
75. Faithfull NS.
Mechanisms and efficacy of fluorochemical oxygen transport and delivery.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:181-197.
76. Federspiel WJ, Popel AS.
A theoretical analysis of the effect of the particulate nature of blood on oxygen release in capillaries.
Microvasc Res 1986;32:164-189.
77. Fiddian-Green RG.
Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance.
Br J Anaesth 1995;74:591-606.
78. Fiddian-Green RG, Amelin PM, Herrmann JB, Arous E, Cutler BS, Schiedler M, Wheeler B, Baker S.
Prediction of the development of sigmoid ischemia on the day of aortic operations.
Arch Surg 1986;121:654-660.
79. Fiddian-Green RG, Pittenger BS, Whitehouse WM.
Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa.
J Surg Res 1982;33:39-48.
80. Fink MP.
Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis.
Crit Care Med 1991;19:627-641.
81. Flaim SF.
Pharmacokinetics and side effects of perfluorocarbon-based blood substitutes.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1043-1054.
82. Flaim SF, Hazard DR, Hogan J, Peters RM.
Characterization and mechanism of side-effects of OxygentTM HT (highly concentrated fluorocarbon emulsion) in swine.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1511-1515.

83. Fleckenstein W, Schäffler A, Heinrich R, Petersen C, Günderoth-Palmowski M, Nollert G.
On the differences between muscle pO₂ measurements obtained with hypodermic needle probes and with multiwire surface probes. Part I: Differences between tissue pO₂ and tissue surface pO₂ observed in dog gracilis muscle.
In: Ehrly AM, ed. Clinical oxygen pressure measurement II.
Springer, Berlin, 1990: 256-267.
84. Fleckenstein W, Schäffler A, Heinrich R, Petersen C, Günderoth-Palmowski M, Nollert G.
On the differences between muscle pO₂ measurements obtained with hypodermic needle probes and with multiwire surface probes. Part II: A systematic diffusion error of the multiwire surface pO₂ probe when applied on tissue.
In: Ehrly AM, ed. Clinical oxygen pressure measurement II.
Springer, Berlin, 1990: 268-278.
85. Forst H.
Abhängigkeit der O₂-Aufnahme vom O₂-Transport - Mythos oder Wirklichkeit?
Infusionsther Transfusionsmed 1993;20:186-192.
86. Fox IJ, Brooker LGS, Heseltine DW, Essex HE, Wood EH.
A tricarbochrome dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.
Proc Staff Meet Mayo Clinic 1957;32:478-484.
87. Fox IJ, Brooker LGS, Heseltine DW, Wood EH.
A new dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.
Circulation 1956;14:937-938.
88. Fox IJ, Wood EH.
Indocyanine green: physical and physiological properties.
Proc Staff Meet Mayo Clinic 1960;35:732-744.
89. Gersmeyer EF, Yasargil EC.
Schock und hypotone Kreislaufstörungen: Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie.
Thieme, Stuttgart, 1978.
90. Geyer RP.
Whole animal perfusion with fluorocarbon dispersions.
Fed Proc 1970;29:1758-1763.
91. Gjaldbaek J.
The solubility of hydrogen, oxygen, and carbon monoxide in some non-polar solvents.
Acta Chem Scand 1952;6:623-633.
92. Gjaldbaek J, Hildebrand J.
The solubility of nitrogen in carbon disulfide, benzene, normal- and cyclo-hexane, and in three fluorocarbons.
J Am Chem Soc 1949;71:3147-3150.
93. Gleichmann U, Lübbers DW.
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pflügers Arch 1960;271:431-442.

94. Glenny RW, Bernard S, Brinkley M.
Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion.
J Appl Physiol 1993;74:2585-2597.
95. Gollan F, Clark Jr LC.
Organ perfusion with fluorocarbon fluid.
Physiologist 1966;9:191.
96. Gosche JR, Garrison RN.
Prostaglandins mediate the compensatory responses to hemorrhage in the small intestine of the rat.
J Surg Res 1991;50:584-588.
97. Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL, Langdale LA, Krause LM, Rice CL, Chamberlin WH, Moss GS.
Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia.
N Engl J Med 1986;314:1653-1656.
98. Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL, Rice CL, Moss GS.
How good are fluorocarbon emulsions as O₂ carriers?
Surg Forum 1981;32:299-301.
99. Granger DN, Granger HJ.
Systems analysis of intestinal hemodynamics and oxygenation.
Am J Physiol 1983;245:G786-G796.
100. Granger DN, Hollwarth ME, Parks DA.
Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals.
Acta Physiol Scand Suppl 1986;548:47-63.
101. Granger DN, Rutili G, McCord JM.
Superoxide radicals in feline intestinal ischemia.
Gastroenterology 1981;81:22-29.
102. Green HD, Kepchar JH.
Control of peripheral resistance in major systemic vascular beds.
Physiol Rev 1959;39:617-686.
103. Greenspan J, Wolfson M, Rubenstein S, Shaffer T.
Liquid ventilation of preterm baby.
Lancet 1989;2:1095.
104. Greenspan J, Wolfson M, Shaffer T.
Liquid ventilation.
Semin Perinatol 2000;24:396-405.
105. Groebe K.
Relating measuring signals from pO₂-electrodes to tissue pO₂ – A theoretical study.
Adv Exp Med Biol 1992;316:61-69.

106. Grunewald W.
Diffusionsfehler und Eigenverbrauch der Pt-Elektrode bei pO₂-Messungen im steady state.
Pflügers Arch 1970;320:24-44.
107. Gulati A, Rebello S.
Role of adrenergic mechanisms in the pressor effect of diaspirin cross-linked hemoglobin.
J Lab Clin Med 1994;124:125-133.
108. Gulati A, Sharma A, Singh G.
Role of endothelin in the cardiovascular effects of diaspirin crosslinked and stroma reduced hemoglobin.
Crit Care Med 1996;24:137-147.
109. Guyton AC, Crowell JW.
Dynamics of the heart in shock.
Fed Proc 1961;20:51-60.
110. Habler O, Kleen M, Messmer K.
Clinical potential of intravenously administered perfluorocarbons.
Acta Anaesth Scand 1997;111:256-258.
111. Habler O, Kleen M, Pape A, Meisner F, Kemming G, Messmer K.
Diaspirin-crosslinked hemoglobin (DCIHb) reduces mortality of severe hemorrhagic shock in pigs with critical coronary stenosis.
Crit Care Med 2000;28:1889-1898.
112. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Batra S, Keipert PE, Faithfull NS, Messmer KFW.
Effects of hyperoxic ventilation on hemodilution-induced changes in anesthetized dogs.
Transfusion 1998;38:135-144.
113. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Batra S, Keipert PE, Faithfull NS, Messmer KFW.
Hemodilution and intravenous perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs.
Transfusion 1998;38:145-155.
114. Habler OP, Messmer KF.
Tissue perfusion and oxygenation with blood substitutes.
Adv Drug Deliv Rev 2000;40:171-184.
115. Habler OP, Messmer KFW.
The physiology of oxygen transport.
Transfus Sci 1997;18:425-435.
116. Habler O, Messmer KFW.
Artificial oxygen carriers.
Bailliere's Clinical Anaesthesiology 1997;11:289-300.
117. Hackel DB, Goodale WT.
Effects of hemorrhagic shock on the heart and circulation of intact dogs.
Circulation 1955;11:628-634.

118. Haglund U.
The small intestine in hypotension and hemorrhage. An experimental cardiovascular study in the cat.
Acta Physiol Scand Suppl 1973;387:1-37.
119. Haglund U.
Systemic mediators released from the gut in critical illness.
Crit Care Med 1993;21:S15-S18.
120. Haglund U, Abe T, Ahrén C, Braide I, Lundgren O.
The intestinal mucosal lesions in shock. I. Studies on the pathogenesis.
Eur Surg Res 1976;8:435-447.
121. Haglund U, Abe T, Ahrén C, Braide I, Lundgren O.
The intestinal mucosal lesions in shock. II. The relationship between the mucosal lesions and the cardiovascular derangement following regional shock.
Eur Surg Res 1976;8:448-460.
122. Haglund U, Bulkley GB, Granger DN.
On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Clinical review.
Acta Chir Scand 1987;153:321-324.
123. Haglund U, Lundgren O.
Reactions within consecutive vascular sections of the small intestine of the cat during prolonged hypotension.
Acta Physiol Scand 1972;84:151-163.
124. Haisjackl M, Luz G, Sparr H, Germann R, Salak N, Friesenecker B, Deusch E, Meusburger S, Hasibeder W.
The effects of progressive anemia on jejunal mucosal and serosal tissue oxygenation in pigs.
Anesth Analg 1997;84:538-544.
125. Hamilton P, Farr L, Hiller A, Van Slyke D.
Preparation of hemoglobin solutions for intravenous infusion.
J Exp Med 1947;84:455-463.
126. Hartwig H, Hartwig H.
Structural characteristics of the mammalian spleen indicating storage and release of red blood cells. Aspects of evolutionary and environmental demands.
Experientia 1985;41:159-163.
127. Hasibeder W, Germann R, Sparr H, Haisjackl M, Friesenecker B, Luz G, Pernthaler H, Pfaller K, Maurer H, Ennemoser O.
Vasomotion induces regular major changes in jejunal mucosal tissue oxygenation.
Am J Physiol 1994;266:G978-G986.
128. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA.
Post-injury multiple organ failure: the role of the gut.
Shock 2001;15:1-10.

129. Heller A.
Über die Blutgefäße des Dünndarmes.
Ber Sächs Ges Wiss 1872;24:165-171.
130. Henschen S, Busse MW, Zisowsky S, Panning B.
Determination of plasma volume and total blood volume using indocyanine green: A short review.
J Med 1993;24:10-27.
131. Heyrovský J.
Polarographie. Die Reduktion des Sauerstoffs an der Quecksilbertropfkathode.
Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig KG, Leipzig, 1985: 84-98.
132. Hill SE, Albahrani MJ, Faithfull NS, Flaim KE, Keipert PE, Newman MF, Leone BJ.
Use of perflubron emulsion (OxygentTM) enables augmented harvesting of autologous blood and reduces allogeneic blood transfusion: A phase 2 study in cardiac surgery.
Anesth Analg 2001;92:SCA2.
133. Hirschl R, Conrad S, Kaiser R, Zwischenberger J, Bartlett R, Booth F, Cardenas V.
Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I-II trial. Adult PLV Study Group.
Ann Surg 1998;228:692-700.
134. Hirschl R, Parent A, Tooley R, McCracken M, Johnson K, Shaffer T, Wolfson M, Bartlett R.
Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure.
Ann Surg 1995;221:79-88.
135. Hogan MC, Willford DC, Keipert PE, Faithfull NS, Wagner PD.
Increased plasma O₂ solubility improves O₂ uptake of in situ dog muscle working maximally.
J Appl Physiol 1992;73:2470-2475.
136. Holt JP, Rhode EA, Kines H.
Ventricular volumes and body weight in mammals.
Am J Physiol 1968;215:704-715.
137. Honig CR, Connett RJ, Gayeski TE.
Interaction of blood flow, diffusive transport and cell metabolism in isovolemic anemia.
Adv Exp Med Biol 1992;316:21-29.
138. Hoskins JD.
Canine haemobartonellosis, canine hepatozoonosis, and feline cytauxzoonosis.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 1991;21:129-140.
139. Hulka F, Mullins RJ, Mann NC, Hedges JR, Rowland D, Worrall WH, Sandoval RD, Zechnich A, Trunkey DD.
Influence of a statewide trauma system on pediatric hospitalization and outcome.
J Trauma 1997;42:514-519.

140. Hutter J, Habler O, Kleen M, Tiede M, Podtschaske A, Kemming G, Corso C, Batra S, Keipert P, Faithfull S, Messmer K.
Effect of acute normovolemic hemodilution on distribution of blood flow and tissue oxygenation in dog skeletal muscle.
J Appl Physiol 1999;86:860-866.
141. Hutter J, Sinitsina I, Hermann J, Messmer K.
Total blood exchange with Diaspirin Cross-linked Hemoglobin is compatible with long-term survival.
In: Messmer K, Burhop K, Hutter J, eds. Microcirculatory Effects of Hemoglobin Solutions.
Karger, Basel, 2004: 39-47.
142. Imm A, Carlson RW.
Fluid resuscitation in circulatory shock.
Crit Care Clin 1993;9:313-333.
143. Jackson J, Standaert T, Truog W, Hodson W.
Full-tidal liquid ventilation with perfluorocarbon for prevention of lung injury in newborn non-human primates.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1121-1132.
144. Jacobowitz D.
Histochemical studies of the autonomic innervation of the gut.
J Pharmacol Exp Ther 1965;149:358-364.
145. Jacobson ED, Pawlik WW.
Adenosine regulation of mesenteric vasodilation.
Gastroenterology 1994;107:1168-1180.
146. Jacobson LF, Noer RJ.
The vascular pattern of the intestinal villi in various laboratory animals and man.
Anat Rec 1952;114:85-101.
147. Jodal M, Lundgren O.
Plasma skimming in the intestinal tract.
Acta Physiol Scand 1970;80:50-60.
148. Jodal M, Lundgren O.
Regional distribution of red cells, plasma and blood volume in the intestinal wall of the cat.
Acta Physiol Scand 1970;80:533-537.
149. Kabalnov AS, Shchukin ED.
Ostwald ripening theory: Applications to fluorocarbon emulsion stability.
Adv Colloid Interf Sci 1992;38:69-97.
150. Kampp M, Lundgren O, Nilsson NJ.
Extravascular shunting of oxygen in the small intestine of the cat.
Acta Physiol Scand 1968;72:396-403.

151. Katz L, Manning J, McCurdy S, Pearce L, Gawryl M, Wang Y, Brown C, Carolina Resuscitation Research Group.
HBOC-201 improves survival in a swine model of hemorrhagic shock and liver injury.
Resuscitation 2002;54:77-87.
152. Keipert PE.
Use of OxygentTM, a perfluorochemical-based oxygen carrier, as an alternative to intraoperative blood transfusion.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1995;23:381-394.
153. Keipert PE, Batra S, Peters BP, Symons JD, Hazard DY, del Balzo U, Bradley JD, Flaim SF.
A perflubron-based oxygen carrier improves gut oxygenation in a dog model of surgical anemia.
Anesthesiology 1996;85:A219.
154. Keipert PE, Otto S, Flaim SF, Weers JG, Schutt EA, Pelura TJ, Klein DH, Yaksh TL.
Influence of perflubron emulsion particle size on blood half-life and febrile response in rats.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1169-1174.
155. Kemming G, Messick JB, Müller W, Enders G, Meisner F, Münzing S, Kisch-Wedel H, Schropp A, Wojtczyk C, Packert K, Messmer K, Thein E.
Can we continue research in splenectomized dogs? Mycoplasma haemocanis: Old problem - new insight.
Eur Surg Res 2004;36:198-205.
156. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, Habler OP.
Calculation is unsuitable for determination of O₂-consumption (VO₂) in case of O₂-supply-dependency.
Eur J Med Res 2002;7:139-148.
157. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, Meier JM, Tillmanns J, Hutter JW, Wojtczyk CJ, Packert KB, Bottino D, Habler OP.
Hyperoxic ventilation in critical dilutional anemia: intestinal O₂ transport and tissue oxygenation.
TATM 2004;5:523-529.
158. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, Meier J, Tillmanns J, Hutter JW, Wojtczyk C, Packert K, Bottino D, Habler OP.
Hyperoxic ventilation at the critical haematocrit.
Resuscitation 2003;56:289-297.
159. Kemming GI, Meisner FG, Meier J, Tillmanns J, Thein E, Eriskat J, Habler OP.
Hyperoxic ventilation at the critical hematocrit: effects on myocardial perfusion and function.
Acta Anesthesiol Scand 2004;48:951-959.
160. Kessler M.
Problems with the use of platinum cathodes for the polarographic measurement of oxygen.
In: Kessler M, ed. Oxygen Supply.
Urban und Schwarzenberg, München, 1973: 81-85.

161. Kessler M, Grunewald W.
Possibilities of measuring oxygen pressure fields in tissue by multiwire platinum electrodes.
Prog Resp Res 1969;3:147-152.
162. Kessler M, Höper J, Krumme BA.
Monitoring of tissue perfusion and cellular function.
Anesthesiology 1976;45:184-197.
163. Kowalenko T, Stern S, Dronen S, Wang X.
Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model.
J Trauma 1992;33:349-353.
164. Kramer K, Luft UC.
Mobilization of red cells and oxygen from the spleen in severe hypoxia.
Am J Physiol 1951;165:215-228.
165. Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M.
Crystalloid and colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury.
Shock 2001;16:383-388.
166. Kreimeier U, Christ F, Frey L, Habler O, Thiel M, Welte M, Zwissler B, Peter K.
Small-volume Resuscitation beim hypovolämischen Schock. Konzeption, experimentelle und klinische Ergebnisse - eine Standortbestimmung.
Anaesthesist 1997;46:309-328.
167. Kreimeier U, Prückner S.
Small-volume resuscitation from hemorrhagic shock by hypertonic saline dextran – conceptual basis and historical background.
Eur Surg Res 2002;34:138-144.
168. Kreimeier U, Prückner S, Peter K.
Permissive hypotension.
Schweiz Med Wochenschr 2000;130:1516-1524.
169. Kretschmar K, Engelhardt T.
Swelling of capillary endothelial cells contributes to traumatic hemorrhagic shock-induced microvascular injury: a morphologic and morphometric analysis.
Int J Microcirc Clin Exp 1994;14:45-49.
170. Kretschmar K, Rosenthal V.
Cytoskeletal alterations in endothelial cells of mesenteric microcirculatory bed in experimental traumatic haemorrhagic shock.
Acta Histochem Suppl 1991;41:265-270.
171. Kvietys PR, Granger DN.
Relationship between intestinal blood flow and oxygen uptake.
Am J Physiol 1982;242:G202-G208.

172. Landow L, Andersen LW.
Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure.
Acta Anesthesiol Scand 1994;38:626-639.
173. Landsman MLJ, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG.
Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green.
J Appl Physiol 1976;40:575-583.
174. LaRocco MT, Rodriguez LF, Chen CY, Smith GS, Russell DH, Myers SI, Cocanour CS, Reed RL, Miller TA.
Reevaluation of the linkage between acute hemorrhagic shock and bacterial translocation in the rat.
Circ Shock 1993;40:212-220.
175. Leach C, Greenspan J, Rubenstein S, Shaffer T, Wolfson M, Jackson J, deLemos R, Fuhrman BP.
Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group.
N Engl J Med 1996;335:761-767.
176. Leach C, Holm B, Morin 3rd F, Fuhrmann B, Papo M, Steinhorn D, Hernan L.
Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant.
J Pediatr 1995;126:412-420.
177. Leakakos T, Schutt EG, Cavin JC, Smith D, Bradley JD, Strnat CA, del Balzo U, Hazard DY, Otto S, Fields TK, Keipert PE, Klein DH, Flaim SF.
Pulmonary gas trapping differences among animal species in response to intravenous infusion of perfluorocarbon emulsions.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1199-1204.
178. Leese PT, Noveck RJ, Shorr JS, Woods CM, Flaim KE, Keipert PE.
Randomized safety studies of intravenous perflubron emulsion. I. Effects on coagulation function in healthy volunteers.
Anesth Analg 2000;91:804-811.
179. Lester SL, Hume JB, Phipps B.
Haemobartonella canis infection following splenectomy and transfusion.
Can Vet J 1995;36:444-445.
180. Lewis RN, Werle JM, Wiggers CJ.
The behavior of the spleen in hemorrhagic hypotension and shock.
Am J Physiol 1943;138:205-211.
181. Long DM, Long DC, Mattrey RF, Long RA, Burgan AR, Herrick WC, Shellhamer DF.
An overview of perfluorooctylbromide - application as a synthetic oxygen carrier and imaging agent for X-ray, ultrasound and nuclear magnetic resonance.
Biomater Artif Cells Artif Organs 1988;16:411-420.
182. Long DM, Mai-shian L, Szanto PL, Alrenga DP, Patel MM, Rios MV, Nyhus LM.
Efficacy and toxicity studies with radiopaque perfluorocarbon.
Radiology 1972;105:323-332.

183. Lübbers DW.
The meaning of the tissue oxygen distribution curve and its measurement by means of Pt electrodes.
Progr Resp Res 1969;3:112-123.
184. Lübbers DW.
Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO₂-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung der Gewebe.
Prakt Anästh 1977;12:184-193.
185. Lübbers DW, Baumgärtl H, Fabel H, Huch A, Kessler M, Kunze K, Riemann H, Seiler D, Schuchhardt S.
Principle of construction and application of various platinum electrodes.
Progr Resp Res 1969;3:136-145.
186. Lundgren O.
Studies on blood flow distribution and countercurrent exchange in the small intestine.
Acta Physiol Scand Suppl 1967;303:1-42.
187. Lundgren O, Haglund U.
The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger.
Life Sci 1978;23:1411-1422.
188. Mall JP.
Die Blut- und Lymphwege im Dünndarm des Hundes.
Abh Sächs Ges Wiss 1888;14:153-189.
189. Marino PL.
Das ICU Buch. Praktische Intensivmedizin.
Urban & Fischer, München, 1999.
190. Mattrey RF, Hilpert PL, Long CD, Long DM, Mitten RM, Peterson T.
Hemodynamic effects of intravenously administered lecithin-based perfluorocarbon emulsions in dogs.
Crit Care Med 1989;17:652-656.
191. Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M.
Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage.
Am J Physiol 1988;255:H629-H637.
192. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE.
Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion.
Circ Shock 1990;31:407-418.
193. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors K-E.
Luminal narrowing and endothelial cell swelling in skeletal muscle capillaries during hemorrhagic shock.
Circ Shock 1989;29:27-39.

194. Mazzoni MC, Borgström P, Warnke KC, Skalak TC, Intaglietta M, Arfors KE.
Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemias.
Int J Microcirc 1995;15:265-270.
195. Mazzoni MC, Cragoe Jr EJ, Arfors KE.
Systemic blood acidosis in low-flow ischemia induces capillary luminal narrowing.
Int J Microcirc 1994;14:144-150.
196. Mazzoni MC, Warnke KC, Arfors K-E, Skalak TC.
Capillary hemodynamics in hemorrhagic shock and reperfusion: in vivo and model analysis.
Am J Physiol 1994;267:H1928-H1935.
197. McCord JM.
Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury.
N Engl J Med 1985;312:159-163.
198. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Blum J, Pape A, Habler OP.
Hyperoxic ventilation reduces six-hour mortality after partial fluid resuscitation from hemorrhagic shock.
Shock 2004;22:240-247.
199. Meier J, Kemming G, Kisch-Wedel H, Wolkhammer S, Habler O.
Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration.
Anesthesiology 2004;100:70-76.
200. Meisner F, Kemming G, Habler O, Kleen M, Tillmanns J, Hutter J, Bottino D, Thein E, Meier J, Wojtczyk C, Pape A, Messmer K.
Diaspirin crosslinked hemoglobin enables extreme hemodilution beyond the critical hematocrit.
Crit Care Med 2001;29:829-838.
201. Messmer K.
Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.
Langenbecks Arch Chir 1967;319:890-909.
202. Messmer K.
Die Wirkung hypertonen Lösungen bei Ratten im irreversiblen Schock.
Anaesthesist 1968;17:295-299.
203. Meßmer K.
Hämodynamik des Schocks.
Langenbecks Arch Chir 1974;337:157-164.
204. Messmer K, Schmidt-Mende M.
Die Wirkung hyperosmolarer Lösungen auf die Mesenterialdurchblutung und bei postoperativer Darmatonie.
Anaesthesist 1971;20:184-189.
205. Messmer K.
Die Grundlagen der modernen Schocktherapie.
Münch Med Wochenschr 1970;112:357-365.

206. Meßmer K.
Schock.
In: Siegenthaler W, ed. Klinische Pathophysiologie.
Thieme, Stuttgart, 1994: 551-564.
207. Messmer K, Brendel W.
Pathophysiologische Aspekte des hypovolämischen, kardiogenen und bakteriotoxischen Schocks.
Med Welt 1971;22:1159-1164.
208. Messmer K, Kreimeier U.
Microcirculatory therapy in shock.
Resuscitation 1989;18:S51-61.
209. Messmer K, Kreimeier U, Intaglietta M.
Present state of intentional hemodilution.
Eur Surg Res 1986;18:254-263.
210. Messmer K, Sunder-Plassmann L, Jesch F, Görnandt L, Sinagowitz E, Kessler M.
Oxygen supply to the tissues during limited normovolemic hemodilution.
Res Exp Med (Berl) 1973;159:152-166.
211. Messmer K, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K.
Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations.
Adv Microcirc 1972;4:1-77.
212. Meyer AA, Trunkey DD.
Critical care as an integral part of trauma care.
Crit Care Clin 1986;2:673-681.
213. Michaelson SM, Scheer K, Gilt S.
The blood of the normal beagle.
JAVMA 1966;148:532-534.
214. Millard RW, McGoron AJ.
Lung functions after intravenous or intraperitoneal administration of perfluorooctyl bromide (PFOB) or perfluorotributylamine (FTBA) emulsions.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1251-1258.
215. Mirhashemi S, Ertefai S, Messmer K, Intaglietta M.
Model analysis of the enhancement of tissue oxygenation by hemodilution due to increased microvascular flow velocity.
Microvasc Res 1987;34:290-301.
216. Mitsuno T, Ohyanagi H, Naito R.
Clinical studies of a perfluorochemical whole blood substitute (Fluosol-DA). Summary of 186 cases.
Ann Surg 1982;195:60-69.
217. Mitten RM, Burgan AR, Hamblin A, Yee G, Long DC, Long DM, Mattrey RF.
Dose related biodistribution and elimination of 100% PFOB emulsion.
Biomater Artif Cells Artif Organs 1988;16:683-684.

218. Modell J, Tham M, Modell J, Calderwood H, Ruiz B.
Distribution and retention of fluorocarbon in mice and dogs after injection or liquid ventilation.
Toxicol Appl Pharmacol 1973;26:86-92.
219. Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin D, Campisi D.
Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in the adult respiratory distress syndrome.
Chest 1983;84:267-271.
220. Morgan Jr GE, Mikhail MS.
Clinical Anesthesiology.
Appleton & Lange, Stamford, 1996.
221. Murray JF, Escobar E, Rapaport E.
Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia.
Am J Physiol 1969;216:638-642.
222. Naito R, Yokoyama K, The Green Cross Corporation.
Perfluorochemical blood substitutes FC-43 emulsion, Fluosol-DA 20% and 35% for preclinical studies as a candidate for erythrocyte substitution.
The Green Cross Corporation, Osaka, 1978.
223. Nelson D, King C, Dodd S, Schumacker P, Cain S.
Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog.
J Appl Physiol 1987;63:387-394.
224. Neuhoef H, Wolf H, Rohtermund R, Glaser E, Lasch HG.
Die Sauerstoffaufnahme des Organismus im hämorrhagischen Schock.
Z Kardiol 1973;62:663-683.
225. Noer RJ.
The blood vessels of the jejunum and ileum: A comparative study of man and certain laboratory animals.
Am J Anat 1943;73:293-334.
226. Nolte D, Pickelmann S, Lang M, Keipert P, Messmer K.
Compatibility of different colloid plasma expanders with perflubron emulsion.
Anesthesiology 2000;93:1261-1270.
227. Norberg K-A.
Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy.
Int J Neuropharmacol 1964;3:379-382.
228. Noveck RJ, Shannon EJ, Leese PT, Shorr JS, Flaim KE, Keipert PE, Woods CM.
Randomized safety studies of intravenous perflubron emulsion. II. Effects on immune function in healthy volunteers.
Anesth Analg 2000;91:812-822.
229. Ogden J, Parry E.
The development of hemoglobin solutions as red cell substitutes.
Int Anesthesiol Clin 1995;33:115-129.

230. Ojiri Y, Noguchi K, Chibana T, Sakanashi M.
Effects of adrenergic stimulants on the splenic diameter, haemoglobin content and haematocrit in anaesthetized dogs: determination of the adrenoceptor subtype responsible for changes in the splenic diameter.
Acta Physiol Scand 1993;149:31-39.
231. Ojiri Y, Noguchi K, Shiroma N, Matsuzaki T, Sakanashi M, Sakanashi M.
Uneven changes in circulating blood cell counts with adrenergic stimulation to the canine spleen.
Clin Exp Pharmacol Physiol 2002;29:53-59.
232. Okamoto H, Yamanouchi K, Yokoyama K.
Retention of perfluorochemicals in circulating blood and organs of animals after intravenous injection of their emulsions.
Chem Pharm Bull 1975;23:1452-1457.
233. Pauling L, Wood RE, Sturdivant JH.
An instrument for determining the partial pressure of oxygen in a gas.
Science 1946;103:338.
234. Paumgartner G.
The handling of indocyanine green by the liver.
Schweiz Med Wochenschr 1975;105(Suppl):5-30.
235. Penfield WG.
The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections.
Am J Physiol 1919;48:121-132.
236. Phibbs RH, Dong L.
Nonuniform distribution of microspheres in blood flowing through a medium-size artery.
Can J Physiol Pharmacol 1970;48:415-421.
237. Postel M, Riess JG, Weers JG.
Fluorocarbon emulsions – the stability issue.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:991-1005.
238. Pryor Jr WH, Bradbury RP.
Haemobartonella canis infection in research dogs.
Lab Anim Sci 1975;25:566-569.
239. Quintel M, Waschke K, Meinhardt J.
Flüssigkeitsventilation mit Perfluorokarbonen.
Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1996;31:461-469.
240. Raab S, Thein E, Harris AG, Habler O, Kleen M, Pape A, Meisner F, Meßmer K.
Validierung eines Filtrationsgefäßes, um den regionalen Blutfluß des Herzens mittels fluoreszierender Mikrosphären zu bestimmen.
Biomed Tech 1998;43:538-539.
241. Raab S, Thein E, Harris AG, Messmer K.
A new sample-processing unit for the fluorescent microsphere method.
Am J Physiol 1999;276:H1801-H1806.

242. Rabiner S, Helbert J, Lopas H, Friedman L.
Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander.
J Exp Med 1967;126:1127-1142.
243. Rathgeber J.
Respiratorfunktionsüberwachung und Atemgase.
In: List WF, ed. Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin.
Springer, Berlin, 1995: 313.
244. Ravis WR, Hoke JF, Parsons DL.
Perfluorochemical erythrocyte substitutes: Disposition and effects on drug distribution and elimination.
Drug Metab Rev 1991;23:375-411.
245. Reeck S, Vesper D, Voss G, Hoppe H, Roy E, Schmidt HD.
Toleranz des hämorrhagischen Schocks von Welpen und ausgewachsenen Hunden unter besonderer Berücksichtigung der physiologischen Hämodilution.
In: Brückner JB, ed. Kreislaufchock.
Springer, Berlin, 1980: 197-198.
246. Reilly PM, Bulkley GB.
Vasoactive mediators and splanchnic perfusion.
Crit Care Med 1993;21:S55-S68.
247. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB.
The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: An overview.
Shock 2001;15:329-343.
248. Remak G, Hottenstein OD, Jacobson ED.
Multifactorial mediation of post norepinephrine induced intestinal hyperemia.
J Physiol Pharmacol 1994;45:241-257.
249. Revell M, Greaves I, Porter K.
Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock.
J Trauma 2003;54:S63-S67.
250. Rhodes RS, Depalma RG, Robinson AV.
Intestinal barrier function in hemorrhagic shock.
J Surg Res 1973;14:305-312.
251. Riess JG.
Reassessment of criteria for the selection of perfluorochemicals for second-generation blood substitutes: Analysis of structure/property relationships.
Artif Organs 1984;8:44-56.
252. Riess JG.
Blood substitutes: Where do we stand with the fluorocarbon approach?
Curr Surg 1988;45:365-370.
253. Riess JG.
Fluorocarbon-based in vivo oxygen transport and delivery systems.
Vox Sang 1991;61:225-239.

254. Riess JG.
Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery.
Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 1992;20:183-202.
255. Riess JG.
Fluorocarbon-based oxygen-delivery: Basic principles and product development.
In: Chang TMS, ed. *Blood Substitutes: Principles, Methods, Products and Clinical Trials*.
Karger Landes Systems, New York, 1998: 101-126.
256. Riess JG.
Fluorocarbon emulsions – Designing an efficient shuttle service for the respiratory gases –
The so-called "blood substitutes".
In: Banks RE, ed. *Fluorine Chemistry at the Millenium Fascinated by Fluorine*.
Elsevier, Amsterdam, 2000: 385-431.
257. Riess JG, Dalfors JL, Hanna GK, Klein DH, Krafft M-P, Pelura TJ, Schutt EG.
Development of highly fluid, concentrated and stable fluorocarbon emulsions for diagnosis
and therapy.
Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 1992;20:839-842.
258. Riess JG, Le Blanc M.
Solubility and transport phenomena in perfluorochemicals relevant to blood substitution
and other biomedical applications.
Pure Appl Chem 1982;54:2383-2406.
259. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, Sauerland S, Nagelschmidt M, Neugebauer E, Shock and
Trauma Study Group.
A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of
severity.
Shock 2001;16:239-244.
260. Rosenberg AA, Jones Jr D, Koehler RC, Traystman RJ, Lister G.
Precautions for measuring blood flow during anemia with the microsphere technique.
Am J Physiol 1983;244:H308-H311.
261. Rothe CF.
Heart failure and fluid loss in hemorrhagic shock.
Fed Proc 1970;29:1854-1860.
262. Rotilio G.
Biochemical mechanisms of oxy-radical production and the role of the antioxidant
enzymes in relation to hypoxic and ischemic tissue damage.
In: Novelli, Ursini, eds. *Oxygen free radicals in shock*. Int. Workshop, Florence 1985.
Karger, Basel, 1986: 1-8.
263. Runciman WB, Skowronski GA.
Pathophysiology of haemorrhagic shock.
Anaesth Intensive Care 1984;12:193-205.
264. Russell JA, Terry Pang P.
The oxygen delivery/consumption controversy.
Am Rev Respir Crit Care Med 1994;149:533-537.

265. Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG.
Reperfusion injury and oxygen free radicals: A review.
J Reconstr Microsurg 1989;5:79-84.
266. Sampson J, Davis M, Mueller D, Kashyap V, Jenkins D, Kerby J.
A comparison of the hemoglobin-based oxygen carrier HBOC-201 to other low-volume resuscitation fluids in a model of controlled hemorrhagic shock.
J Trauma 2003;55:747-754.
267. Sargent JW, Seffl RJ.
Properties of perfluorinated liquids.
Fed Proc 1970;29:1699-1703.
268. Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O.
A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium.
Anesthesiology 1983;59:102-108.
269. Schad H, Haider M, Brechtelsbauer H.
Bestimmung des Plasmavolumens mit Indocyaningrün.
Anaesthesist 1987;36:608-614.
270. Scheeren TWL, Krossa M, Meriläinen P, Arndt JO.
Error in measurement of oxygen and carbon dioxide concentrations by the DeltatracII metabolic monitor in the presence of desflurane.
Brit J Anaesth 1998;80:521-524.
271. Scheunert A, Krzywanek W.
Über die Beziehungen der Milz zu den Schwankungen der Menge der roten Blutkörperchen.
Pflügers Arch 1927;215:187-190.
272. Schlag G, Redl H.
Oxygen radicals in hypovolemic-traumatic shock.
In: Novelli, Ursini, eds. Oxygen free radicals in shock. Int. Workshop, Florence 1985. Karger, Basel, 1986: 94-108.
273. Schlag G, Redl H, Hallström S.
The cell in shock: The origin of multiple organ failure.
Resuscitation 1991;21:137-180.
274. Schmidt HD, Hollmann G.
Besonderheiten des hämorrhagischen Schocks bei Hundesäuglingen.
Pflügers Arch 1969;312:R41-42.
275. Schultz S, Grady B, Cole F, Hamilton I, Burhop K, Malcolm D.
A role for endothelin and nitric oxide in the pressor response to diaspirin cross-linked hemoglobin.
J Lab Clin Med 1993;122:301-308.
276. Schumacker P, Cain S.
The concept of a critical oxygen delivery.
Intensive Care Med 1987;13:223-229.

277. Schutt E, Barber P, Fields T, Flaim S, Horodniak J, Keipert P, Kinner R, Kornburst L, Leakakos T, Pelura T, Weers J, Houmes R, Lachmann B.
Proposed mechanism of pulmonary gas trapping (PGT) following intravenous perfluorocarbon emulsion administration.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1205-1214.
278. Schwartz S, Frantz R, Shoemaker W.
Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia, and hypoxia.
Am J Physiol 1981;241:H864-H871.
279. Scott M, Kucik D, Goodnough L, Monk T.
Blood substitutes: evolution and future applications.
Clin Chem 1997;43:1724-1731.
280. Sekins K, Coalson J, deLemos R, Fields T, Flaim S, Guerra J, Hopkins R, Jackson J, Null D, Winter D.
Long-term partial liquid ventilation (PLV) with perflubron in the near-term baboon neonate.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1381-1387.
281. Selkurt EE, Brecher GA.
Splanchnic hemodynamics and oxygen utilization during hemorrhagic shock in the dog.
Circ Res 1956;4:693-704.
282. Seneviratna P, Weerasinghe N, Ariyadasa S.
Transmission of *Haemobartonella canis* by the dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*.
Res Vet Sci 1973;14:112-114.
283. Shaffer T, Wolfson M, Greenspan J, Hoffman R, Davis S, Clark Jr LC.
Liquid ventilation in premature lambs: uptake, biodistribution and elimination of perfluorodecalin liquid.
Reprod Fertil Dev 1996;8:409-416.
284. Shepherd AP, Kiel JW.
A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus.
Am J Physiol 1992;262:H1136-H1142.
285. Shoemaker W, Schluchter M, Hopkins J, Appel P, Schwartz S, Chang P.
Comparison of the relative effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation.
Am J Surg 1981;142:73-84.
286. Silva DG, Ross G, Osborne LW.
Adrenergic innervation of the ileum of the cat.
Am J Physiol 1971;220:347-352.
287. Sloan E, Koenigsberg M, Gens D, Cipolle M, Runge J, Mallory M, Rodman Jr G.
Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial.
JAMA 1999;282:1857-1864.

288. Sloviter H, Kamimoto T.
Erythrocyte substitute for perfusion of brain.
Nature 1967;216:458-460.
289. Spahn D, Waschke K, Standl T, Motsch J, Welte M, Vanhuynegem L, Gombotz H, Coriat P, Keipert P, and the Oxygent Study Group.
OxygentTM reduces allogeneic blood transfusions in noncardiac surgery: A phase 3 study.
Eur J Anaesth 2001;18:A204.
290. Spahn DR, van Brempst R, Theilmeier G, Reibold J-P, Welte M, Heinzerling H, Birck KM, Keipert PE, Messmer K.
Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery.
Anesthesiology 1999;91:1195-1208.
291. Spence RK, McCoy S, Costabile J, Norcross ED, Pello MJ, Alexander JB, Wisdom C, Camishion RC.
Fluosol DA-20 in the treatment of severe anemia: Randomized, controlled study of 46 patients.
Crit Care Med 1990;18:1227-1230.
292. Stern SA.
Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful?
Curr Opin Crit Care 2001;7:422-430.
293. Stern SA, Dronen SC, McGoron AJ, Wang X, Chaffins K, Millard R, Keipert PE, Faithfull NS.
Effect of supplemental perfluorocarbon administration on hypotensive resuscitation of severe uncontrolled hemorrhage.
Am J Emerg Med 1995;13:269-275.
294. Stern S, Dronen S, Wang X.
Multiple resuscitation regimens in a near-fatal porcine aortic injury hemorrhage model.
Acad Emerg Med 1995;2:89-97.
295. Stratton HH, Feustel PJ, Newell JC.
Regression of calculated variables in the presence of shared measurement error.
J Appl Physiol 1987;62:2083-2093.
296. Sunder-Plassmann L, Jesch F, Klövekorn WP, Messmer K.
Limited hemodilution in hemorrhagic shock in dogs: Effects on central hemodynamics and the microcirculation in skeletal muscle.
Res Exp Med (Berl) 1973;159:167-182.
297. Sunder-Plassmann L, Meßmer K.
Die Dynamik der Mikrozirkulation im Schock: Hämorheologische und hämodynamische Veränderungen.
Z Prakt Anästh Wiederbeleb Intensivther 1972;7:95-106.
298. Sutherland GR, Farrar JK, Peerless SJ.
The effect of Fluosol-DA on oxygen availability in focal cerebral ischemia.
Stroke 1984;15:829-835.

299. Thein E, Raab S, Harris AG, Kleen M, Habler O, Meisner F, Messmer K.
Comparison of regional blood flow values measured by radioactive and fluorescent microspheres.
Eur Surg Res 2002;34:215-223.
300. Thein E, Raab S, Harris AG, Kleen M, Habler O, Pape A, Meisner F, Meßmer K.
Validierung eines Roboters zur Bestimmung der regionalen Perfusion mittels fluoreszierender Mikrosphären.
Biomed Tech 1998;43:536-537.
301. Thein E, Raab S, Harris AG, Messmer K.
Automation of the use of fluorescent microspheres for the determination of blood flow.
Comput Methods Programs Biomed 2000;61:11-21.
302. Tinitis P.
Oxygen therapy and oxygen toxicity.
Ann Emerg Med 1983;12:321-328.
303. Tornetta P, Mostafavi H, Riina J, Turen C, Reimer B, Levine R, Behrens F, Geller J, Ritter C, Homel P.
Morbidity and mortality in elderly trauma patients.
J Trauma 1999;46:702-706.
304. Traverso LW, Lee WP, Langford MJ.
Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage. I. Crystalloid solutions.
J Trauma 1986;26:168-175.
305. Tremper KK, Friedman AE, Levine EM, Lapin R, Camarillo D.
The preoperative treatment of severely anemic patients with a perfluorochemical oxygen transport fluid, Fluosol-DA.
N Engl J Med 1982;307:277-283.
306. Trevino L, Solé-Violan L, Daumur P, Devallez B, Postel M, Riess JG.
Molecular diffusion in concentrated fluorocarbon emulsions and its effect on emulsion stability.
New J Chem 1993;17:275-278.
307. Trunkey DD.
Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research.
Sci Am 1983;249:28-35.
308. Trunkey DD.
History and development of trauma care in the United States.
Clin Orthop 2000;374:36-46.
309. Tsai AG, Intaglietta M.
Local tissue oxygenation during constant red blood cell flux: a discrete source analysis of velocity and hematocrit changes.
Microvasc Res 1989;37:308-322.

310. Tsuda Y, Nakura K, Yamanouchi K, Yokoyama K, Watanabe M, Ohyanagi H, Saitoh Y.
Study of the excretion mechanism of a perfluorochemical emulsion.
Artif Organs 1989;13:197-203.
311. Tsuda Y, Yamanouchi K, Yokoyama K, Suyama T.
Discussion and considerations for the excretion mechanism of perfluorochemical emulsion.
Biomater Artif Cells Artif Organs 1988;16:473-483.
312. Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL.
Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation.
Anesth Analg 1985;64:577-584.
313. Ultman JS, Bursztein S.
Analysis of error in the determination of respiratory gas exchange at varying FiO_2 .
J Appl Physiol 1981;50:210-216.
314. van Bommel J, Siegemund M, Henny C, Trouwborst A, Ince C.
Critical hematocrit in intestinal tissue oxygenation during severe normovolemic hemodilution.
Anesthesiology 2001;94:152-160.
315. van Bommel J, Trouwborst A, Schwarte L, Siegemund M, Ince C, Henny C.
Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model.
Anesthesiology 2002;97:660-670.
316. Van der Linden P, Schmartz D, De Groote F, Mathieu N, Willaert P, Rausin I, Vincent J.
Critical haemoglobin concentration in anaesthetized dogs: comparison of two plasma substitutes.
Br J Anaesth 1998;81:556-562.
317. van Woerkens E, Trouwborst A, van Lanschot J.
Profound hemodilution: What is the critical level of haemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human?
Anesth Analg 1992;75:818-821.
318. Velasco I, Pontieri V, Rocha e Silva Jr M, Lopes O.
Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock.
Am J Physiol 1980;239:H664-H673.
319. Venable JH, Ewing SA.
Fine-structure of *Haemobartonella canis* (Rickettsiales: Bartonellaceae) and its relation to the host erythrocyte.
J Parasitol 1968;54:259-268.
320. Vercellotti GM, Hammerschmidt DE, Craddock PR, Jacob HS.
Activation of plasma complement by perfluorocarbon artificial blood: Probable mechanism of adverse pulmonary reactions in treated patients and rationale for corticosteroid prophylaxis.
Blood 1982;59:1299-1304.

321. Vermeij C, Feenstra B, Bruining H.
Oxygen delivery and oxygen uptake in postoperative and septic patients.
Chest 1990;98:415-420.
322. Vivaldi E, Macinelli S, Günther B.
Experimental hemorrhagic shock in dogs: Standardization.
Res Exp Med (Berl) 1983;182:127-137.
323. von Herrath E.
Vergleichend-quantitative Untersuchungen an acht verschiedenen Säugermilzen.
Z mikr-anat Forsch 1935;37:389-406.
324. Von Mehmel H, Van Ackern K, Schmidt HD, Schmier J.
Schock durch gesteuerte Hypoxämie.
Pflügers Arch 1966;291:R34-35.
325. Walcott WW.
Standardization of experimental hemorrhagic shock.
Am J Physiol 1945;143:254-261.
326. Waschke K.
Hämoglobinmodifikationen als sauerstofftransportierende Blutersatzmittel.
Anaesthesist 1995;44:1-12.
327. Weers JG, Liu J, Fields T, Resch P, Cavin J, Arlauskas RA.
Room temperature stable perfluorocarbon emulsions with acceptable half-lives in the reticuloendothelial system.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1175-1182.
328. Weiskopf R, Feiner J, Hopf H, Viele M, Watson J, Kramer J, Ho R, Toy P.
Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia.
Anesthesiology 2002;96:871-877.
329. West HJ.
Haemobartonellosis in the dog.
J Small Anim Pract 1979;20:543-549.
330. Westenskow DR, Cutler CA, Wallace WD.
Instrumentation for monitoring gas exchange and metabolic rate in critically ill patients.
Crit Care Med 1984;12:183-187.
331. Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI.
Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog.
Proc Soc Exp Biol Med 1958;99:11-14.
332. Wiggers CJ.
Experimental hemorrhagic shock.
In: Wiggers CJ, ed. Physiology of shock.
Commonwealth Fund, New York, 1950: 121-146.

333. Wiggers CJ, Werle JM.
Exploration of a method for standardizing hemorrhagic shock.
Proc Soc Exp Biol Med 1942;49:604-606.
334. Winkler GC.
Pulmonary intravascular macrophages in domestic animal species: Review of structural and functional properties.
Am J Anat 1988;181:217-234.
335. Wolf Y, Cotev S, Perel A, Manny J.
Dependence of oxygen consumption on cardiac output in sepsis.
Crit Care Med 1987;15:198-203.
336. Yokoyama K, Yamanouchi K, Murashima R.
Excretion of perfluorochemicals after intravenous injection of their emulsion.
Chem Pharm Bull 1975;23:1368-1373.
337. Zweifach BW.
Aspects of comparative physiology of laboratory animals relative to the problem of experimental shock.
Fed Proc 1961;20:18-27.

7 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Wojtczyk
Vorname	Christoph Joachim
Geburtsdatum, -ort	25.07.1974, Cosel
Anschrift	Hallstädter Weg 22 90425 Nürnberg
Familienstand	Ledig

Schulbildung:

1980 – 1984	Grundschule
1984 – 1993	Gymnasium Wertingen Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
1993 – 1994	Ableistung des Zivildienstes

Hochschulbildung:

1995 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München 3. Staatsexamen: Oktober 2001
1998	Doktorand am Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. K. F. W. Meßmer)

Beruflicher Werdegang:

2002 – 2003	Arzt im Praktikum an der Klinik für Abdominal-, Thorax- und Endokrine Chirurgie, Klinikum Nürnberg
01. Dezember 2003	Approbation als Arzt
seit Dezember 2003	Assistenzarzt an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Nürnberg

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. K. Meßmer für die freundliche Aufnahme an das Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München und die Betreuung der vorliegenden Studie.

Ich möchte mich bei unserem ganzen Team bedanken:

Bei Herrn Prof. Dr. O. Habler für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die konstruktiven Vorschläge bei der Durchführung der Studie.

Bei meinem Betreuer Herrn Dr. G. Kemming für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung, sowie die aufgebrauchte Geduld.

Bei Herrn PD Dr. M. Kleen, Herrn Dr. F. Meisner, Frau Dr. H. Kisch-Wedel, Herrn Dr. D. Bottino, Herrn Dr. J. Tillmanns und Herrn Dr. J. Meier.

Vor allem danke ich meinem Co-Doktoranden Herrn K. Packert für die kollegiale Zusammenarbeit.

Schließlich danke ich allen Mitarbeitern des Institutes, insbesondere Herrn Dr. J. Hutter, Herrn Dr. E. Thein, Frau A. Schropp, Frau S. Münzing, sowie Frau B. Blount und ihren Mitarbeitern.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Brüdern Martin und Michael für die Unterstützung bei Fragen rund um die EDV.